FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947

THESE

N° 25

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Camille, Georges, André SEBILLOTTE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Mars 1915, à Avallon (Yonne).

Présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 1947.

CONTAMINATION TUBERCULEUSE ET SENSIBILITE TUBERCULINIQUE

(Etude Mathématique)

Travail exécuté avec le Patronage de l'Institut National d'Hygiène

Président : M. BERNARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **SEBILLOTTE.**

Prénoms : **Camille, Georges, André.**

Date de soutenance : 22 Janvier 1947.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

SEBILLOTTE (Camille, Georges, André).—Contamination tuberculeuse et sensibilité tuberculinique. Etude mathématique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 124 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

SEBILLOTTE (Camille, Georges, André).—Contamination tuberculeuse et sensibilité tuberculinique. Etude mathématique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 124 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

SEBILLOTTE (Camille, Georges, André).—Contamination tuberculeuse et sensibilité tuberculinique. Etude mathématique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 124 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

SEBILLOTTE (Camille, Georges, André).—Contamination tuberculeuse et sensibilité tuberculinique. Etude mathématique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 124 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1947, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1947 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Camille, Georges, André SEBILLOTTE
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 10 Mars 1915, à Avallon (Yonne).

Présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 1947.

CONTAMINATION TUBERCULEUSE ET SENSIBILITE TUBERCULINIQUE

(Etude Mathématique)

Travail exécuté avec le Patronage de l'Institut National d'Hygiène

Président : M. BERNARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLED'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale ...	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale ...	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur Et. BERNARD

Professeur de la Chaire de Clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'être notre président de thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur P. MOULONGUET.
Monsieur le Docteur GIROD.
Monsieur le Docteur AMEUILLE.
Monsieur le Docteur PRUVOST.
Monsieur le Docteur A. JACQUELIN.
Monsieur le Professeur TROISIER (*in memoriam*).

A Monsieur le Professeur Agrégé G. BROUET

A Monsieur le Docteur TURIAF
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur Et. BRISSAUD

A Monsieur le Docteur P. BOULENGER

A Mlle le Docteur LOTTE

A Mon Ami Georges FELS
Ancien élève de l'Ecole Polytechnique

AVANT-PROPOS

La contamination tuberculeuse étant un fait social, c'est-à-dire collectif, la connaissance que nous avons de sa fréquence ne peut être que d'ordre statistique. La première statistique que nous possédions est dûe à Von PIRQUET et remonte à 1907. Jusqu'à cette date, les médecins ne connaissaient la fréquence de la contamination tuberculeuse que par ses manifestations cliniques, ce qui ne veut d'ailleurs pas dire qu'ils ne considéraient comme contaminés que les sujets malades. Les examens post-mortem leur avaient en effet montré que certains sujets, qui, pendant toute la durée de leur existence paraissaient n'avoir jamais souffert de tuberculose, étaient cependant porteurs de lésions dont la nature tuberculeuse était indiscutable. Mais, faute d'un moyen d'investigation convenable, il était impossible de se faire une idée, même approximative, de l'importance de la fraction de la population qui était contaminée.

Pour dénombrer les sujets contaminés par le bacille tuberculeux, il fallait, parmi toutes les modifications que ce bacille crée dans l'organisme, en trouver une, qui tout à la fois, soit facile à mettre en évidence, soit spécifique et soit un témoin aussi constant que possible de la contamination. La modification-témoin utilisée est la sensibilité particulière pour la tuberculine, que possèdent la peau des sujets contaminés, sensibilité que l'on met aisément en évidence au moyen de la cuti-réaction (Von PIRQUET. 1907).

La même année, Von PIRQUET publiait la première statistique faite au moyen de cette épreuve.

La technique d'investigation de Von PIRQUET connut une fortune remarquable en raison de sa grande simplicité, et un grand nombre de statistiques virent le jour en Allemagne et dans les autres pays. Cependant, si la cuti-réaction était simple à exécu-

ter, et possédait une spécificité que personne ne mettait en doute, sa sensibilité et sa précision furent bientôt jugées insuffisantes. Pour pallier ses inconvénients, d'autres méthodes de tuberculination furent préconisées, dont nous ne retiendrons ici que l'intra-dermo-réaction de MANTOUX (1917). Cette épreuve parut incontestablement plus énergique que l'épreuve originale de Von PIRQUET; de plus, contrairement à ce qui se passe avec la cuti-réaction, elle permet de connaître avec assez d'exactitude, la dose de tuberculine que l'on porte au contact des tissus cutanés.

Pendant longtemps, la cuti-réaction fut préférée à l'intra-dermo-réaction, mais depuis une quinzaine d'années, cette dernière semble avoir complètement supplanté la méthode de Von PIRQUET, surtout dans les pays anglo-saxons et scandinaves.

A notre connaissance, la première statistique tuberculinique qui ait été établie en France est de 1908; elle a été publiée dans la thèse de LEMAIRE, moins d'une année après le travail historique de Von PIRQUET. Les médecins français se sont intéressés à peu près uniquement aux populations enfantines et dans leur activité on peut, assez artificiellement d'ailleurs, distinguer deux périodes.

De 1908 jusqu'aux environs de 1925, on a étudié les enfants soignés dans les hôpitaux. Le choix peut sembler assez discutable, mais il faut songer qu'il s'agissait là de sujets qui étaient à portée immédiate des médecins, et qui leur étaient facilement accessibles.

Puis, à partir de 1925, les médecins, avec l'aide des Pouvoirs Publics, qui commençaient à comprendre l'intérêt social que présentaient les analyses tuberculiniques des collectivités, purent étudier des milieux moins singuliers que ceux qu'ils avaient examinés jusque-là. C'est alors que l'on vit apparaître, concurremment aux statistiques hospitalières dont la pratique ne fut jamais abandonnée, une abondante floraison de statistiques faites dans divers milieux scolaires. Cette tendance ne fit que s'accentuer, et les documents scolaires sont maintenant les plus nombreux et de beaucoup.

Toutes les statistiques françaises, quelle que soit leur origine, ont été établies en utilisant la cuti-réaction. Ce n'est que depuis peu de temps que des efforts sont faits, avec juste raison comme nous le verrons ultérieurement, pour substituer l'intradermo-réaction à la cuti-réaction, ainsi que cela a lieu dans d'autres pays ainsi que nous l'avons déjà dit. Mais actuellement, les travaux français basés sur l'épreuve de MANTOUX ne sont encore que des exceptions.

*
**

Dans toute étude statistique, il faut distinguer trois stades successifs : la mise en ordre matérielle des résultats, leur mise en ordre logique et enfin leur interprétation. Jusqu'à présent, les efforts des médecins se sont arrêtés à la mise en ordre matérielle; ils se sont contentés de réunir les résultats et de les classer en tenant compte de l'âge des sujets observés. La mise en ordre logique, c'est-à-dire l'étude rationnelle de ces résultats, ne fut jamais faite; si malgré tout, quelques tentatives d'interprétation furent entreprises, elles ne méritent pas d'être retenues en raison même des méthodes utilisées.

Toutefois, cette attitude ne fut pas absolument générale.

OPIE et Mac PHEDRAN d'une part, WELLS et SMITH d'autre part, paraissent avoir étudié leurs résultats selon des méthodes statistiques rigoureuses; ils sont malheureusement assez peu explicites sur les méthodes utilisées et de plus ne paraissent pas être arrivés à toutes les conclusions qu'il semblait légitime de tirer de leurs recherches. Nous en reparlerons d'ailleurs plus longuement en temps utile. A côté de ces travaux américains, il faut signaler une très belle et très intéressante étude faite en France par DIVISIA, à la demande de Monsieur le Docteur RIST. Comme il n'entre pas dans notre intention d'analyser ce travail, de lecture d'ailleurs très attachante, nous ne pouvons mieux faire que d'y renvoyer le lecteur.

Mais ce ne sont là que des efforts isolés et jusqu'à présent aucune étude d'ensemble, portant sur les documents amassés depuis bientôt quarante années, n'a été faite.

Dans le travail, que nous présentons aujourd'hui, nous nous proposons d'étudier, selon des méthodes rationnelles, un certain nombre de données accumulées depuis 1911; ces données sont celles qui ont été recueillies dans les *milieux hospitaliers parisiens*.

Nous avons éliminé de ce travail les statistiques d'origine scolaire. Ces statistiques ne couvrent, ainsi que nous l'avons vu, qu'un espace de temps relativement très court. De plus, bien qu'elles ne présentent qu'un cas particulier de sensibilisation tuberculinique d'une collectivité, elles exigent des développements mathématiques qui, tout en découlant naturellement des considérations que nous serons amené à faire sur les statistiques hospitalières, n'en sont pas moins complexes. De tels développements auraient allongé considérablement le présent travail, sans grandes nécessités immédiates.

Il peut paraître quelque peu singulier que nous ayons choisi, parmi tous les documents existants, ceux qui ont été réunis dans les hôpitaux. On peut craindre en effet que les diverses manifestations pathologiques que présentent les sujets examinés aient une incidence particulière sur les résultats. En fait, nous ne le pensons pas. Nous savons certes, qu'il existe certains états pathologiques au cours desquels on a pu observer des disparitions, d'ailleurs transitoires, des réactions tuberculiniques. En fait ces cas, paraissent être moins fréquents qu'on ne le pensait il y a quelques années et l'erreur qu'ils sont susceptibles d'introduire dans les expériences, sans être peut-être absolument négligeable, est très probablement minime; nous reviendrons sur ce point. Il est également peu probable que ces manifestations pathologiques puissent augmenter indûment le nombre des sujets réagissant à la tuberculine. En effet, d'une part, les épreuves tuberculiniques sont spécifiques et d'autre part, la sensibilisation par la tuberculine étant subordonnée à l'absorption du bacille tuberculeux, nous ne voyons pas comment une maladie quelconque peut favoriser cette absorption. Il ne semble donc pas qu'il soit nécessaire de trop s'attarder sur l'état pathologique des enfants observés.

Ceci posé, nous avons choisi d'étudier les statistiques hospitalières parisiennes, parce que, ainsi que nous le montrerons plus loin, elles concernent des enfants appartenant à un milieu aussi homogène que possible; l'homogénéité du milieu est une condition fondamentale si l'on veut, ainsi que nous nous le proposons, étudier l'évolution de la contamination tuberculeuse pendant un certain nombre d'années. De plus, dans ce milieu, le phénomène de la sensibilisation paraît obéir à une loi très simple qui semble être très générale. Il nous a donc paru qu'il était indispensable de l'étudier aussi soigneusement que possible avant de passer à des cas plus compliqués, qui ne représentent en fait que des singularités.

*
**

Dans la première partie de ce travail, après avoir présenté nos données et justifié leur choix, nous en ferons une étude mathématique, qui nous permettra d'établir la loi selon laquelle une collectivité se sensibilise à la tuberculine en fonction de l'âge de ses sujets. Puis, après avoir expliqué la signification de nos résultats, nous en ferons une discussion pour savoir la valeur exacte qu'il faut y attacher.

Mais nous n'établirons ainsi que la loi selon laquelle une collectivité se sensibilise. Or, lorsque nous analysons une collectivité quelconque au moyen des épreuves tuberculiniques, nous avons l'espoir de dépister les sujets contaminés par le bacille des tuberculeux et de ce point de vue, la méthode de la tuberculinisation est donc assimilable à une méthode de mesure assez grossière d'ailleurs, puisqu'on ne lui demande guère que de répondre par oui ou par non. Mais comme telle, elle présente très probablement des imperfections et des défaillances.

Dans une seconde partie, nous devons donc rechercher en nous appuyant sur des faits d'expérience et sur certaines statistiques américaines avec quelle erreur nos investigations tuberculiniques nous permettent de dénombrer les sujets contaminés. Cela revient à discuter des rapports qui existent entre la contamination tuberculeuse et la sensibilisation. Cette discussion, assez longue, nous permettra, non seulement de reconnaî-

tre les défaillances de nos techniques de dépistage mais aussi de constater que la loi que nous avons établie dans la première partie de ce travail n'est qu'approchée et qu'en réalité la sensibilisation de la collectivité obéit à une loi beaucoup plus complexe. Nous serons ainsi conduit à montrer que le phénomène de la sensibilisation peut être complètement défini par deux quantités particulières qui sont de véritables caractéristiques.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous essaierons de dégager la signification profonde de la loi de sensibilisation que nous avons établie, ce qui nous permettra, croyons-nous, d'apporter quelques lumières sur le problème touchant le destin de la maladie tuberculeuse.

*
**

Avant de clore ce chapitre, et d'aborder notre sujet il nous est particulièrement agréable d'adresser nos remerciements au Docteur Pierre BOULENGER, qui nous a donné l'idée de ce travail et qui s'est constamment intéressé à ses progrès, à notre ami, Georges FELS, ancien élève de l'Ecole Polytechnique, dont les conseils et les suggestions nous furent infiniment précieux et à Mademoiselle le Docteur LOTTE, a qui échut la tâche ingrate de relire notre manuscrit.

Enfin, nous nous devons d'exprimer toute notre gratitude à l'Institut National d'Hygiène pour l'aide matérielle très généreuse qu'il a bien voulu nous accorder.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE MATHÉMATIQUE

Chapitre I

CHOIX DES DONNEES EXPERIMENTALES

Les statistiques tuberculiniques qui ont été établies dans les hôpitaux parisiens sont très nombreuses, mais elles ne sont malheureusement pas toutes utilisables. Pour notre travail il était nécessaire d'avoir des statistiques portant sur le plus grand nombre possible de sujets groupés en un nombre également suffisant de catégories d'âge; de plus, chacune de ces catégories ne devait pas porter sur plus d'une année afin que, sur nos graphiques, les points expérimentaux ne soient pas écartés les uns des autres de façon excessive. Enfin, dans le but d'étudier l'évolution de l'index tuberculinique pendant ces trente dernières années il nous fallait réunir des travaux comparables constituant un ensemble homogène.

Les données que nous présentons ici (tableau I) constituent donc un choix. Nous avons rejeté un certain nombre de travaux soit parce qu'ils avaient été établis sur un nombre de sujets insuffisant, soit parce que les classes d'âge étaient mal constituées, soit enfin parce que les méthodes utilisées y étaient mal précisées.

Dans nos statistiques tous les sujets ont été éprouvés au moyen de la cuti-réaction de Von Pirquet faite avec la tuberculine brute délivrée par l'Institut Pasteur de Paris. Dans certains cas l'intradermo-réaction de Mantoux a été utilisée; mais il semble bien que cela n'ait été qu'à titre tout à fait exceptionnel, insuffisamment, dans tous les cas, pour introduire une modification appréciable.

Chacune de ces statistiques indique la fréquence des cuti-réactions positives en fonction de l'âge des sujets; ceux-ci sont groupés année d'âge par année d'âge. Sauf rares exceptions chaque catégorie d'âge renferme un nombre raisonnable de sujets. Des statistiques portant sur un plus grand nombre de sujets, et surtout comme nous le verrons ultérieurement sur un plus grand nombre d'années d'âge eussent été certes préférables, mais nous n'avions pas le choix.

Nous devons mettre à part la statistique de LESNÉ (1924-1926). Nous tenons ce travail de seconde main (1) et nous n'avons pas pu nous procurer le travail original. Nous croyons savoir que la méthode de tuberculination utilisée est la cuti-réaction; mais nous n'oserions l'affirmer de façon certaine; enfin nous ignorons totalement le nombre des sujets qui ont été examinés. Cependant nous l'avons conservé ici afin d'avoir une valeur de l'index tuberculinique pour les années considérées; cette valeur sera évidemment discutable mais enfin elle est susceptible de jalonner l'évolution de l'index.

Enfin nous devons faire une mention spéciale pour le tableau statistique intitulé « Moyenne des Enfants-Assistés ». Cette moyenne a été obtenue en réunissant les sujets non hospitalisés et les sujets hospitalisés étudiés dans le travail de LEREBOULLET, GAVOIS et PASQUIER. Les fréquences que nous indiquons ont été calculées comme suit : pour chaque catégorie d'âge nous avons fait la somme des sujets examinés dans les deux cas, ainsi que la somme des cuti-réactions positives et nous avons calculé la nouvelle proportion des sujets réagissants. Nous avons fait cette combinaison afin d'augmenter le nombre des sujets examinés. Il est possible que, ce faisant, nous ayons mélangé des sujets peu comparables entre eux; mais à vrai dire nous ne pensons pas avoir introduit une cause d'erreur très considérable. Nous reviendrons d'ailleurs sur le problème que pose l'homogénéité de tout cet ensemble de travaux quand nous les comparerons les uns avec les autres.

---

(1) Il est cité sans détail par LESTOCQUOY, *in* « La Médecine » mai 1937.

Ages	1914-1918 Mioche Enfants-Malades		1924-1926 Lesne — Trousseau		1934-1935 Lereboullet, Gavois, Pasquier Enfants-Assistés				1921-1935 Nobécourt et Briskas Enfants-Malades		1943-1945 Lelong et Maclouf Enfants-Assistés		1934-1935 Moyenne des Enfants-Assistés	
					Sujets Hospitalisés		Sujets non hospit.							
	Nombre de sujets examinés	C.R.+ %	Nombre de sujets examinés	C.R.+ %	Nombre de sujets examinés	C.R.+ %	Nombre de sujets examinés	C.R.+ %	Nombre de sujets examinés	C.R.+ %	Nombre de sujets examinés	C.R.+ %	Nombre de sujets examinés	C.R.+ %
0- 1	1341	10,5							5330	4,2				
1- 2	247	24,3							1247	11,7				
2- 3	128	32,8								22,9				
3- 4	119	45,3	?	42,5	67	40,4	103	8,7		30,2			170	21,2
4- 5	120	49,2	?	46	59	33,9	130	25,4	2802	34,7	1521	11,8	189	28
5- 6	97	53,6	?	60	74	39,2	147	33,3		34,8	1282	23,5	221	35,3
6- 7	86	58,1	?	62,5	49	38,8	158	34,2	526	39,2	1319	24,8	207	35,2
7- 8	90	62,1	?	62	34	50	157	35,7	542	43,5	1164	27,2	191	38,2
8- 9	85	72,9	?	58,5	39	61,5	115	47,7	472	50,7	1077	33,2	154	50,6
9-10	97	72,1	?	63,5	28	53,6	116	44	451	50	992	38,3	144	45,8
10-11	72	70,8	?	61	15	60	79	46,9	269	60,1	905	37,4	94	49
11-12	77	85,7	?	69,5			72	55,6	359	62,1	810	44,9	72	55,6
12-13	55	87,7	?	73,8			40	75	315	61,2	755	46,5	40	75
13-14	81	83,8		78,8			36	52,7	323	66,5	631	51	36	52,7
14-15	89	79,7							510	73	538	52		
15-16											543	54,9		
16-17											444	54		
17-18											342	57,9		
18-19											105	63,8		

Tableau I

Chapitre II

MISE EN ORDRE LOGIQUE DES DONNEES EXPERIMENTALES

La méthode la plus commode pour conduire ce travail, consiste à représenter graphiquement les différents tableaux statistiques que nous nous proposons d'étudier. Nous aurons alors des courbes qui traduiront les variations en fonction du temps — ou mieux, de l'âge, comme c'est ici le cas — de la proportion des sujets sensibles à la tuberculine.

Nous essaierons, ensuite, de les comparer à des courbes théoriques dont l'équation nous est connue. Nous procéderons donc par analogie.

Il faut avouer qu'à première vue, les graphiques qui résultent des données expérimentales ne semblent guère devoir se prêter à une comparaison quelconque. Ils présentent des variations brusques, en plus ou en moins, qui leur donne un aspect tourmenté, capricieux, paraissant défier toute systématisation.

Toutefois, si l'on s'appuie sur la notion, d'expérience courante, qu'en général les phénomènes naturels, tant physiques que biologiques, présentent une continuité remarquable, on peut admettre que le phénomène qui fait l'objet de cette étude n'échappe pas à cette règle et qu'il est possible d'ajuster à la courbe expérimentale une courbe plus simple que l'on peut tracer « à vue » avant tout calcul : elle doit être voisine des points représentatifs; il n'est pas nécessaire de la contraindre à passer par tous ces points, mais elle doit réaliser un certain équilibre entre ceux qui sont laissés au-dessus et ceux qui sont laissés au-dessous.

Lorque nous faisons subir ce traitement à tous nos graphiques, nous voyons apparaître, en plus de l'accroissement de la proportion avec l'âge, un phénomène bien singulier : les courbes que nous obtenons semblent appartenir à la même famille, ce qui nous conduit à penser qu'il y a une grande probabilité pour que la sensibilisation à la tuberculine des collectivités envisagées ici soit régie par une loi qui, d'ailleurs, semble devoir être relativement simple. Cette opinion n'est évidemment fondée que sur des éléments encore fragiles et, seule, une étude plus précise peut permettre de l'affirmer — ou de l'infirmer.

Sur la figure 1, nous avons représenté l'une quelconque de ces courbes et l'avons désignée par A.

Elle représente, rappelons-le, la variation en fonction de l'âge de la proportion des sujets sensibles à la tuberculine.

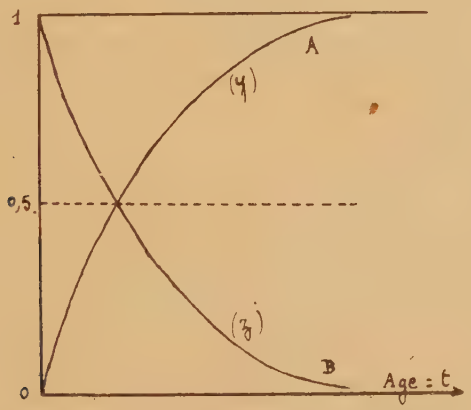


Fig. 1

Que pouvons-nous dire à son sujet ?

Elle a certainement zéro pour origine, puisque nous savons qu'à la naissance aucun sujet ne réagit à la tuberculine.

Nous savons encore que son maximum ne peut être supérieur à un (1) puisque ses ordonnées représentent des proportions rapportées à l'unité.

(1) ou 100 ; mais par commodité de calcul nous préférons rapporter toutes les données expérimentales à I. Pour avoir le résultat « pour cent », il suffira de multiplier tous nos chiffres par 100.

De plus, elle semble n'atteindre ce maximum que très progressivement, ce qui nous permet de supposer qu'elle pourrait avoir une asymptote horizontale d'ordonnée I.

Ainsi représentée, elle offre une grande ressemblance avec d'autres courbes familières aux physiciens et aux biologistes et qui sont dites « courbes de saturation ». Ce serait la symétrique, par rapport à un axe horizontal d'ordonnée 0,500, d'une exponentielle dont l'origine est I et qui admet l'axe des abcisses pour asymptote. Cette expoentielle est désignée par B sur la figure 1.

Si nous désignons par y les ordonnées de A et par z celle de B, elles sont liées par la relation :

$$y + z = 1 \quad (1)$$

Mais B, d'après la relation (I) représente alors la décroissance de la proportion des sujets qui conservent une réaction nulle. Puisque nous supposons que c'est une exponentielle, son équation s'écrit :

$$z = e^{-at} \quad (2)$$

dans laquelle le coefficient de t (l'âge), soit -a, est négatif, ce qui indique qu'elle est constamment décroissante. Et d'après la relation (1) l'augmentation de la proportion des sujets sensibles à la tuberculine sera représentée par

$$y = 1\text{-}e^{-at} \quad (3)$$

La fonction (2) étant la plus simple, c'est son existence que nous allons tenter d'établir.

Nous remarquerons que la fonction (2)

$$z = e^{-at}$$

peut encore s'écrire, si nous utilisons les logarithmes décimaux :

$$W = \log z = -at \log e$$

dans laquelle la quantité -a log e étant constante peut être remplacée par une quantité -k telle que :

$$-k = -a \log e \quad (4)$$

En substituant, il vient alors :

$$W = \log z = -kt \quad (5)$$

La nouvelle fonction que nous venons d'obtenir est une fonction linéaire de l'âge, dont la pente -k est négative. Elle est représentée par une droite passant par l'origine.

La remarque que nous venons de faire nous indique que pour vérifier l'existence de la fonction (2), il suffit de vérifier, ce qui est simple, que les logarithmes des valeurs expérimentales de la proportion des sujets non-réagissants à la tuberculine se situent, avec une bonne approximation, au voisinage d'une droite dite droite d'interpolation, facile à construire.

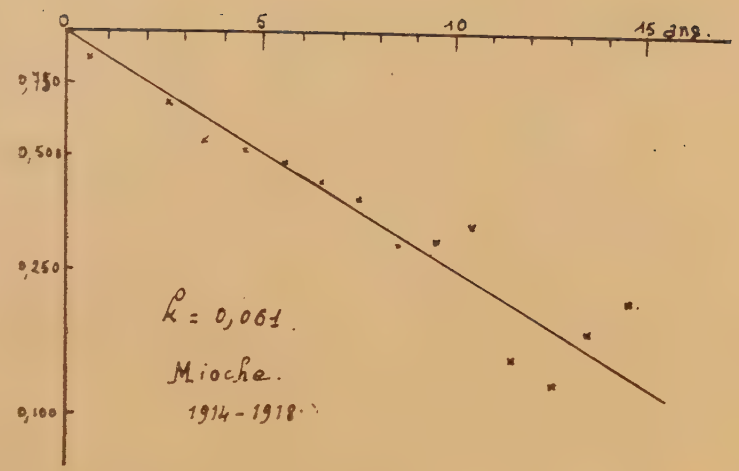
La pente de cette droite, soit -k, dont la valeur nous est donnée par une simple mesure, représente le logarithme de la valeur théorique de la proportion des sujets non-régissants pour l'âge de un an. Elle nous permet également de connaître la valeur du seul paramètre -a dont dépend la fonction (2). D'après la relation (4), nous avons, en effet, immédiatement :

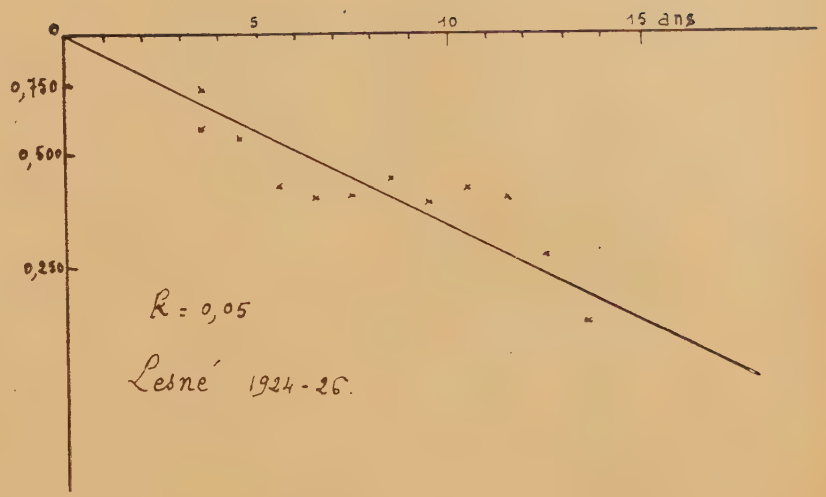
$$a = \frac{k}{\log e} = \frac{k}{0{,}4343}$$

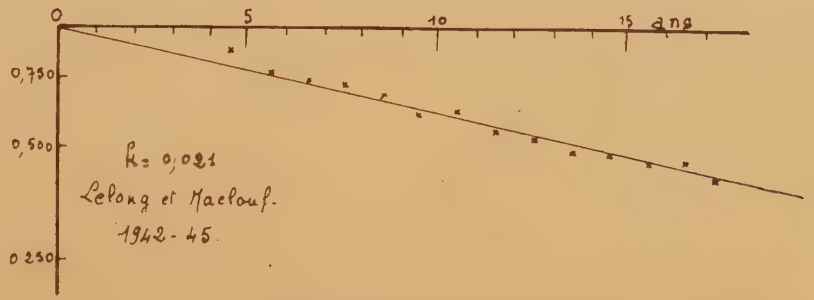
*
**

Les graphiques en ordonnées logarithmiques (fig. 2 à 4) montrent les résultats de cette opération. Dans l'ensemble, les points expérimentaux sont très voisins de la droite d'interpolation; le voisinage est même très bon pour les résultats donnés par Mlle Mioche et par Lelong et Maclouf. Il ne peut guère y avoir de discussion que pour ceux de Lesné; cependant, dans ce dernier cas, la droite d'interpolation semble bien traduire la tendance générale du phénomène. Sur certains graphiques nous trouvons des points, rares d'ailleurs, qui s'écartent nettement de la droite que nous avons tracée. Ces écarts sont dus, vraisemblablement, au trop petit nombre de sujets examinés dans la catégorie d'âge correspondante. Nous pensons pouvoir les négliger sans risque.

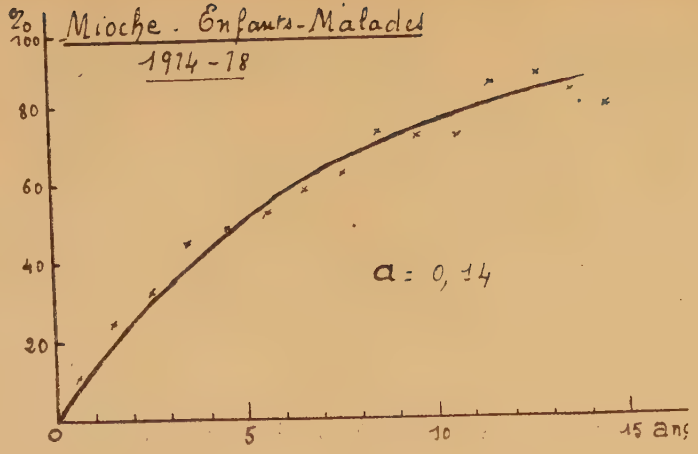
Nous sommes donc en droit d'affirmer que pour l'intervalle d'âge considéré, c'est-à-dire de zéro à quinze ans en moyenne,

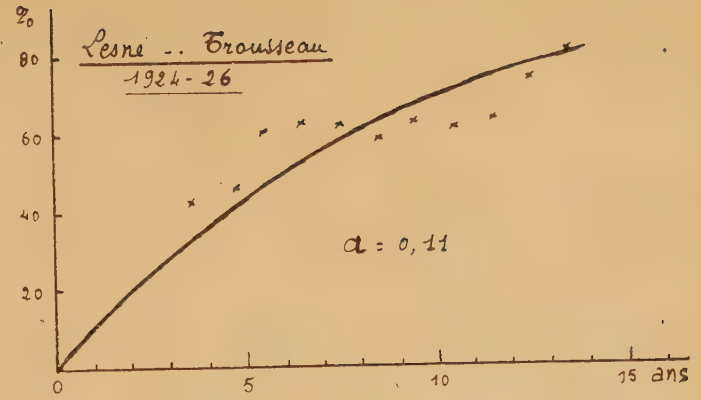


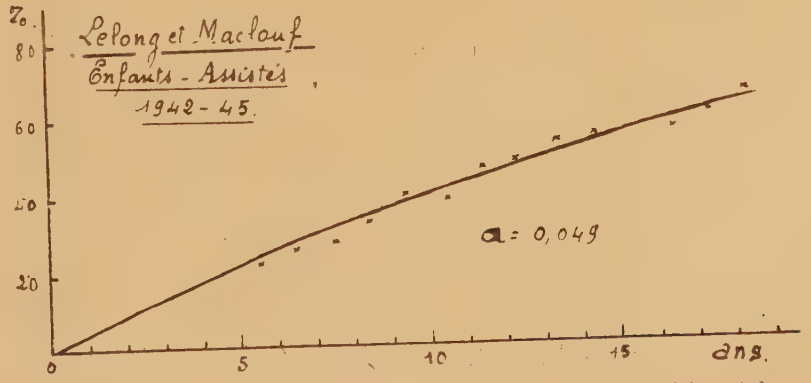




Figures 2 à 4. — Graphiques Semi-logarithmyques. k représente la pente de la droite d'interpolation







Figures 5 à 7. — Exponentielles ajustées aux données expérimentales

la fonction qui traduit la décroissance de la proportion des sujets présentent une cuti-réaction nulle est bien :

$$z = e^{-at}$$

Quant à la fonction représentant l'accroissement de la proportion des sujets infectés, elle se déduit de la précédente et s'écrit :

$$y = 1 - e^{-at}$$

La courbe correspondante est aisée à construire puisque nous pouvons connaître les logarithmes des valeurs successives de z, qui sont des multiples de la tangente de la droite d'interpolation. Passant des logarithmes aux nombres et retranchant de 1 le chiffre trouvé, nous avons les valeurs théoriques successives de y. Nous avons représenté quelques-unes de ces courbes sur les figures 5 à 7. Nous ne les avons pas séparées des histogrammes correspondants afin de bien montrer la précision avec laquelle elles s'y ajustent, précision que les graphiques logarithmiques nous laissaient d'ailleurs prévoir. Le résultat le moins favorable a été obtenu avec la statistique de LESNÉ. Cependant, par analogie avec d'autres résultats, il y a beaucoup de probabilités pour que l'exponentielle traduise bien l'allure générale de l'accroissement avec l'âge de la fréquence des cuti-réactions positives. Dans le tableau 2 nous avons réuni les valeurs de α pour chacune des statistiques étudiées.

Toutes les opérations que nous exposons ici, c'est-à-dire recherche des logarithmes des valeurs expérimentales, calcul des logarithmes des valeurs théoriques et passage à ces valeurs sont grandement accélérées par l'emploi de graphiques en ordonnées logarithmiques.

Des deux formules que nous avons obtenues, nous emploierons de préférence la formule :

$$z = e^{-at}$$

qui représente la diminution de l'effectif des sujets insensibles à la tuberculine.

Mioche (1914-18)	0,14
Lesné (1924-26)	0,11
Nobécourt et Briskas (1921-35)	0,083
Lereboullet-Gavois et Pasquier (1933-35)	
I. Sujets hospitalisés	0,089
II. Sujets non hospitalisés	0,064
III. Moyenne des 2 catégories précédentes	0,069
Lelong et Maclouf (1942-45)	0,049

Tableau II. — Valeur de a afférente à chacune des statistiques hospitalières parisiennes.

Chapitre III

CRITIQUE DES RESULTATS

La précision des résultats numériques que nous avons obtenus est fonction de deux erreurs, l'une d'ordre statistique, l'autre d'ordre expérimentale.

L'erreur statistique varie en raison inverse de la racine carrée du nombre des cas observés; elle est d'autant plus importante que ce nombre est plus petit. Il faut reconnaître que des données portant sur un beaucoup plus grand nombre de cas eussent été préférables. En admettant, comme le fait Divisia, que la loi des grands nombres joue très rapidement dans de telles statistiques il n'en est cependant pas moins probable que nous sommes à la limite inférieure permise. Les fluctuations que nous observons sur certains de nos graphiques — surtout sur les graphiques logarithmiques, de lecture plus facile — n'ont certainement pas d'autre origine que le petit nombre des sujets observés pour chaque année d'âge. Ce fait apparaît nettement sur les graphiques de Lereboullet, Gavois et Pasquier. Le graphique afférent aux sujets hospitalisés comporte une dispersion des points expérimentaux relativement considérable. Dans ces cas le nombre des sujets éprouvés est faible : au maximum 74 (à 5-6 ans) et au minimum 15 (!) (à 10-11 ans). Le graphique afférent aux sujets non hospitalisés est encore plus significatif : à l'alignement relativement bon observé aux premiers âges fait suite brusquement une forte dispersion; à 12-13 ans, il y a même un écart énorme. Or, précisément, cette dispersion se manifeste dès que le nombre des sujets

devient très petit. La régularisation qui apparaît lorsque l'on combine les deux statistiques de ces auteurs est peut-être le fait d'une coïncidence heureuse, mais il est également probable qu'elle est due à ce que le nombre des sujets observés devient plus grand. Le graphique qui représente les travaux de Mlle MIOCHE comporte les mêmes défauts dès que le nombre des sujets diminue. Si maintenant nous envisageons la statistique de LELONG et MACLOUF qui porte sur près de 12.500 cas et où le nombre des sujets observés pour chaque année d'âge demeure élevé, nous voyons quelle régularité les grands nombres sont susceptibles d'apporter; sans qualifier de parfait l'alignement obtenu sur le graphique logarithmique, nous pouvons cependant dire qu'il est excellent.

Toutefois nous ne pensons pas, ainsi que nous l'avons déjà dit, que ces irrégularités puissent mettre en cause l'existence même de la fonction exponentielle. Seulement l'estimation de la valeur du paramètre de cette fonction comporte un certain degré d'incertitude variable d'une statistique à l'autre; alors que l'incertitude est certainement grande quand il s'agit de la statistique de LEREBOULLET, GAVOIS et PASQUIER (sujets hospitalisés) elle est beaucoup plus faible pour la statistique de LELONG et MACLOUF.

Si l'erreur statistique peut théoriquement toujours être rendue aussi petite qu'on le veut, pratiquement, il est assez difficile de l'éviter. Il est certes toujours possible, afin d'augmenter le nombre des cas observés, de grouper des collectivités que l'on estime comparables. Mais ce procédé est assez aléatoire et ne répond pas toujours au but que nous poursuivons. De plus, même de cette façon, on est assez rapidement limité. D'autre part, dans certains cas — le nôtre par exemple — il est bien certain que les médecins sont condamnés à se contenter d'un nombre faible de sujets. Nous n'en voulons pour preuve que le nombre d'années relativement assez grand qui a été nécessaire pour établir nos données : quatre ans à Mlle MIOCHE, deux ans à LEREBOULLET et ses collaborateurs, quatorze ans à NOBÉCOURT et BRISKAS. Dans ce cas, il serait sans doute souhaitable de faire porter l'enquête simultanément sur l'ensemble des hôpitaux de Paris.

L'étude de l'erreur expérimentale est beaucoup plus complexe et exige d'importants développements si l'on veut envisager les rapports qui existent entre contamination et sensibilisation. Mais dans ce chapitre nous serons très bref car nous nous contentons d'examiner l'erreur qui porte sur le dénombrement des sujets qui ont une cuti-réaction positive.

Ainsi que le note CANETTI à qui nous empruntons ce qui suit, la cuti-réaction est une mauvaise réaction facile à manquer : la scarification peut être trop superficielle ou trop profonde; le sujet se hâte de se rhabiller avant que la goutte de tuberculine déposée sur la scarification soit sèche. Ces causes d'erreur jouent surtout lors de la tuberculinisation d'une collectivité où les choses se passent hâtivement. C'est dire qu'il est possible de trouver plus de réaction nulles qu'il n'y en a réellement. Nous voulons bien admettre que la réputation des auteurs des statistiques qui font l'objet de ce travail constitue une garantie certaine qui nous permet de penser que ces accidents matériels ont été réduits au maximum, mais nous n'oserions pas affirmer qu'ils ont été totalement évités.

Erreur statistique et erreur expérimentale viennent se combiner pour augmenter l'incertitude qui existe sur la valeur réelle du coefficient a. Il est assez difficile de supputer leur ordre de grandeur. S'il est possible, à la rigueur, de calculer la première, il ne saurait être question d'estimer la seconde. Cela n'a d'ailleurs qu'une importance assez relative. Ce qu'il faut surtout retenir de cette discussion, c'est qu'il serait imprudent de croire que les valeurs numériques que nous indiquons pour le coefficient a possèdent une très grande précision. Elles nous permettent, du moins, de nous faire une idée approximative de son ordre de grandeur.

Chapitre IV

SIGNIFICATION DES RESULTATS

Nos calculs nous montrent donc qu'en milieu hospitalier, la diminution de la proportion des sujets insensibles à la tuberculine peut être représentée par une exponentielle de la forme

$$z = e^{-at} \quad (1)$$

C'est là une fonction simple qui ne dépend que d'un seul paramètre, -a.

Que représente l'existence de cette fonction et quelle signification peut-on attacher à son paramètre ?

Il n'est pas sans intérêt d'avoir obtenu telle fonction plutôt que telle autre, et le fait d'avoir trouvé la fonction exponentielle à la base d'un phénomène conduit à des interprétations bien particulières.

Considérons, en effet, la différentielle logarithmique de la fonction (1). Elle s'écrit :

$$\frac{dz}{z} = -a\ dt$$

$$\text{ou} \quad -\frac{dz}{z} = a\ dt \quad (2)$$

La quantité -dz représente la perte subie par l'effectif des sujets non-réagissants pendant le temps dt, infiniment petit; quant à z, il représente cet effectif à l'âge *t*, à partir duquel est compté l'accroissement dt.

Le nombre de sujets qui présenteront une cuti-réaction positive dans le temps dt est donc proportionnel à a, à dt et à l'effectif z des sujets non-réagissants à l'âge t, à condition d'ailleurs que l'on ait pris dt suffisamment petit pour que z n'ait pas sensiblement varié.

Les sujets qui vireront leur cuti-réaction seront désignés par le sort et le rapport $\frac{dz}{z}$ représente la probabilité pour qu'un sujet pris au hasard dans l'effectif considéré vire sa cuti-réaction dans le temps dt; cette probabilité est la même pour tous les sujets de la collectivité envisagée. Quant à a, ce n'est autre que la probabilité pour qu'un sujet accomplisse ce virage dans l'unité de temps. Ainsi, lorsque nous disons qu'aux Enfants-Assistés, en 1943, a était égal à 0,049 ou, en arrondissant, à 0,050, cela veut dire que chaque sujet en un an (d'âge) avait 0,05 chance pour une, c'est-à-dire cinq chances pour cent de devenir sensible à la tuberculine.

De plus cette probabilité demeure constante; un exemple montrera la signification de ce fait : dès la naissance, nous pouvons dire qu'un sujet a plus de chances de réagir à la tuberculine avant vingt ans qu'avant dix ans; mais si à dix ans, il n'est pas encore sensibilisé ses chances de l'être entre dix et vingt ans sont ce qu'elles étaient entre zéro et dix ans.

Allons plus loin encore et reprenons en le modifiant légèrement, le schéma du réservoir déjà utilisé par Madsen, Holm et Jensen ou par Malthète. Supposons que les contaminateurs constituent un foyer qui exerce une action sensibilisante, propre au milieu envisagé. Chaque sujet sera soumis à cette action et pourra ainsi recevoir une dose sensibilisante qui sera fonction du temps. On peut aussi admettre que la dose sensibilisante unité est la dose reçue pendant l'unité de temps. Ceci étant posé, un raisonnement analogue au précédent nous montrerait que a représente la probabilité d'action d'une dose unité. Cette notion de probabilité d'action implique l'idée de pouvoir : dans

ces conditions a représenterait le pouvoir sensibilisant (1) d'un milieu déterminé. Ce pouvoir sensibilisant est constant.

Mais toutes ces considérations appellent une remarque : lorsque nous parlons de chance, qu'il soit bien entendu qu'il ne s'agit que de chance moyenne. Il est bien certain qu'au cours de l'existence, cette chance est fonction de l'activité du sujet et qu'elle est susceptible de fluctuations en plus ou en moins qui se compensent mutuellement. Un exemple, d'ailleurs poussé à l'extrême, illustrera ce fait : qu'un sujet vivant dans un milieu présentant un certain pouvoir infectant a se retire à la campagne, à l'abri de tout contact humain; il est bien certain que pendant tout ce temps les chances pour ce sujet de virer sa cuti-réaction seront pratiquement nulles. (Nous faisons évidemment abstraction de la phase ante-allergique.) Si maintenant, revenant de la campagne, ce sujet visite une salle d'hôpital réservée à des tuberculeux, ses chances deviennent très fortes.

Dans un autre ordre d'idées, il est bien certain que notre foyer infectant n'est qu'une construction de l'esprit; mais cette construction a, du moins, l'avantage d'être un moyen commode de raisonnement.

Enfin, il nous paraît encore utile d'envisager ici le problème relatif au taux annuel d'infection; ce taux est la proportion des sujets sains qui virent leur cuti-réaction en une année. Cette dénomination constitue, d'ailleurs, un abus de langage, et il est plus exact de parler du taux de sensibilisation. La définition que nous en donnons nous indique qu'aux termes près, il s'agit d'une notion analogue à la probabilité de sensibilisation. Ce que nous avons dit de celle-ci nous fait donc prévoir que lui aussi sera constant.

---

(1) Pour Divisia, a représente le « pouvoir infectant ». Afin de ne pas préjuger de la réalité des choses nous avons préféré parler de « pouvoir sensibilisant ». Si l'on tient compte du fait que la sensibilisation pour la tuberculine implique la contamination par le bacille tuberculeux, on peut trouver que la distinction que nous faisons est quelque peu subtile. En réalité, nous la jugeons indispensable, car nous montrerons ultérieurement que a ne saurait, en toute rigueur, représenter le pouvoir infectant.

Reprenons, en effet la différentielle logarithmique :

$$\frac{-dz}{z} = a\,dt$$

Ainsi que nous l'avons déjà dit, la quantité $\frac{-dz}{z}$ représente la perte subie pendant le temps dt par l'effectif des sujets non réagissants, perte rapportée à cet effectif. Pendant l'unité de temps, cette perte est égale à a. Mais cela représente aussi bien, rapporté à l'effectif des sujets indemnes, le gain dans l'unité de temps de l'effectif des sujets sensibles à la tuberculine. Tel que nous l'exprimons ici, ce grain est le taux annuel de sensibilisation et il est bien constant puisque égal à a.

Ce taux d'infection pour une année d'âge est d'une importance d'ailleurs assez relative ; mais nous avons tenu à en parler ici parce qu'il est plus familier aux médecins et qu'il est d'usage courant. La notion de probabilité que nous avons introduite et, pour être plus précis, de probabilité constante est d'un bien plus grand intérêt. Elle indique en effet que toute la collectivité considérée est susceptible de se sensibiliser, si toutefois le temps le lui permet. Il serait sans doute exagéré de dire que tous les sujets qui la composent sont égaux devant l'action sensibilisante du milieu, puisque l'on observe une grande variété dans l'intensité des réactions tuberculiniques, mais il semble du moins que l'on puisse dire qu'ils sont tous égaux devant la cutiréaction puisqu'ils sont tous capables de se sensibiliser suffisamment pour avoir une réaction positive (1). Cette notion de probabilité est donc capitale et bien que nous soyons par la suite obligé d'y apporter d'assez importantes restrictions il n'en est pas moins nécessaire de bien la comprendre car elle est la base de la discussion qui va suivre.

---

(1) Il serait plus exact de dire que pour une population considérée dans son ensemble, tout se passe comme si pour tous les individus les chances de se sensibiliser dans un laps de temps donné sont identiques.

DEUXIÈME PARTIE

CONTAMINATION TUBERCULEUSE ET SENSIBILITÉ TUBERCULINIQUE

Chapitre I

LES DEFAILLANCES DU DEPISTAGE DE LA CONTAMINATION TUBERCULEUSE LA SENSIBILISATION N'EST PAS ENTIEREMENT SOUMISE AU HASARD

Dans tout ce qui précède nous n'avons envisagé que la variation, en fonction de l'âge, de la proportion des sujets sensibles à la tuberculine. Nous avons systématiquement laissé de côté la contamination tuberculeuse, nous gardant soigneusement de confondre contamination et sensibilité tuberculinique.

Mais la principale raison d'être des réactions tuberculiniques étant le dépistage des sujets contaminés, il importe de connaître les rapports qui existent entre la contamination et la sensibilité cutanée à la tuberculine et de déterminer dans quelle mesure le nombre des sujets qui présentent une réaction positive peut s'identifier avec le nombre des sujets réellement contaminés. Il nous faut donc, en somme, essayer d'établir ce que peut être la courbe de contamination en partant de la courbe de sensibilisation.

Le phénomène qui est à la base du dépistage par les épreuves tuberculiniques, est celui-ci : lorsque le bacille tuberculeux pénètre dans l'organisme il lui confère une propriété nouvelle, l'allergie tuberculeuse, qui se traduit par la sensibilité de la peau à la tuberculine ; c'est cette sensibilité que nous cherchons à déceler.

Les résultats d'une enquête épidémiologique dépendent donc de la valeur des épreuves tuberculiniques, valeur qui est liée

à la qualité de l'instrument de recherche, la tuberculine, et à la méthode d'utilisation. Et lorsque l'on parle de valeur des épreuves tuberculiniques il ne s'agit pas seulement de leur pouvoir de déceler le plus grand nombre possible de sujets contaminés, mais aussi de leur spécificité : ces épreuves ne doivent donner de réactions positives que chez les sujets contaminés, exclusivement.

Les erreurs qui proviennent des epreuves tuberculiniques sont d'ordre purement technique et peuvent être théoriquemnt. sinon complètement supprimées, du moins considérablement réduites.

Mais il ne semble pas que le problème que posent les insuffisances possibles de nos méthodes d'investigation se réduise complètement à une simple question de technique. En effet, le dépistage repose sur une méthode d'investigation indirecte, puisque nous mettons en évidence non pas la contamination tuberculeuse elle-même, mais seulement une de ses conséquences, la sensibilité cutanée à la tuberculine; cette sensibilité est prise comme témoin de la pénétration du bacille dans l'organisme. Il est donc légitime de se demander si c'est un témoin fidèle, c'est-à-dire de rechercher si la sensibilité tuberculinique accompagne constamment la contamination.

Il convient donc d'étudier la méthode d'investigation qui est à la base des statistiques hospitalières parisiennes et d'examiner les problèmes que pose la sensibilisation de l'individu par le bacille tuberculeux.

Mais avant nous traiterons la question de la spécificité des épreuves tuberculiniques et nous rapporterons quelques faits observés par les médecins et qui montrent qu'il est possible de rencontrer des réactions nulles chez des sujets cependant contaminés.

— *Une réaction tuberculinique positive est-elle toujours la preuve de la contamination tuberculeuse ?*

Les réactions tuberculiniques sont des réactions spécifiques. On observe bien des réactions positives dans les infections à bacilles paratuberculeux, mais de telles infections sont tellement

exceptionnelles qu'en pratique on peut, en toute certitude, considérer que tout sujet qui présente une réaction positive a bien été contaminé par le bacille tuberculeux.

Mais, on peut se demander si les injections répétées à de courts intervalles, comme cela a lieu au cours de certaines enquêtes, ne finissent pas par sensibiliser par la tuberculine les sujets ainsi examinés. Il est évident qu'une telle sensibilisation serait une cause d'erreur importante. Mais il n'en est rien. L'injection de tuberculine ne peut en aucun cas sensibiliser un sujet qui n'a jamais été sensible à cette substance. La sensibilisation ne s'observe que chez les sujets qui sont déjà sensibles ou qui l'ont été. Les tuberculinations répétées ne peuvent donc introduire de cause d'erreur que lorsqu'il s'agit d'étudier l'intensité des réactions cutanées, mais elles n'en introduisent aucune quand il s'agit seulement de savoir si un sujet est ou non contaminé.

— *Uune réaction tuberculinique nulle est-elle toujours une preuve de non contamination tuberculeuse ?*

Il existe un certain nombre de cas où l'on observe des réactions nulles chez des sujets cependant contaminés. Mais une distinction s'impose : si dans certains cas il s'agit d'un phénomène absolument normal, dans d'autres il s'agit de faits qui apparaissent comme exceptionnels, les réactions nulles constituant une véritable anomalie réactionnelle.

1. — Réactions normalement nulles. — Période ante-allergique.

La contamination et la sensibilisation de la peau ne sont pas des phénomènes simultanés; on observe en effet un certain temps de latence entre le moment de la contamination et le moment où la sensibilité apparaît. C'est la période ante-allergique de Debré.

Cette période pendant laquelle les réactions tuberculiniques demeurent nulles est assez variable; normalement d'une durée de huit à dix semaines elle peut être soit très abrégée, soit considérablement prolongée.

Combe (de Lausanne) cite le cas d'un nourrisson qui présenta une cuti-réaction positive à l'âge de dix-huit jours; Jeanneret en a observé une chez un enfant de quinze jours et Mlle Mioche chez un enfant de trois semaines. De leur côté Nobécourt et Briskas notent que l'on observe 1 % de réactions positives à l'âge de un mois.

A l'inverse de ces faits, Bezançon et ses collaborateurs notent chez des enfants vivants en contact parfois très intime avec des parents tuberculeux bacillifères et dans des conditions d'hygiène déplorables des virages très tardifs survenant dans certains cas, après plusieurs années de contact. Les mêmes auteurs ont observé des faits analogues chez des sujets atteints d'érythème noueux et même de tuberculose pulmonaire active.

2. — Anomalies réactionnelles.

a) *Réactions constamment nulles.*

Mlle Raymond, dans sa thèse, rapporte que chez des sujets vivant dans des conditions analogues à celles des enfants observés par Bezançon, on rencontrait des réactions nulles même après plusieurs années de contact. Dans ces cas il est difficile d'admettre que ces enfants n'aient jamais été contaminés. Mac Phedran et Opie rapportent des faits analogues dans leur travail sur la « Fréquence de la tuberculose en milieu familial » (Obs. 276 — 179 — 667).

Beaucoup plus intéressantes — et plus probantes aussi — sont les observations de sujets restés insensibles malgré l'injection de bacilles tuberculeux.

Webb et Williams ayant injecté quelques bacilles tuberculeux virulents à huit nourrissons, observèrent chez deux d'entre eux des cuti-réactions nulles quatre mois et trois ans après

l'injection. SELTER rapporte des faits analogues; mais dans ce cas les sujets ont été éprouvés avec l'intradermo-réaction à 1/10e de mgm. de tuberculine.

Lors de vaccinations avec le B. C. G. on observe également des sujets qui ne manifestent aucune sensibilité tuberculinique et cela malgré la répétition des doses vaccinantes (KERESZTURI-ROSENBERG et PARK) (FOLEY et PARROT). CHABAUD a même observé des réactions nulles chez des sujets qui avaient reçu jusqu'à treize fois du B. C. G. par scarification et par voie orale.

Il faut rapprocher de ces faits les réactions nulles que l'on observe lors de tuberculose-maladie avérée, bien que de telles observations semblent être assez exceptionnelles. PARETZKY observe avec 0,1 mgm. de tuberculine des réactions nulles chez des tuberculeux pulmonaires bacillifères. HEDVALL a observé des faits semblables dans des cas analogues, mais en opérant avec des doses de tuberculine cent fois plus fortes, puisqu'elles atteignaient 1 ctg. SORREL a également observé des intradermo-réactions nulles chez des sujets présentant une tuberculose osseuse. Récemment CHABAUD rapporte l'observation d'une femme, tuberculeuse pulmonaire, qui pendant toute la durée de sa maladie et jusqu'à la guérison présenta des cuti-réactions nulles; huit ans après le début, une intradermo-réaction au centigramme était encore nulle.

Il faut d'ailleurs remarquer que ces réactions sont demeurées nulles pendant toute la durée de l'observation; mais rien ne dit que certaines d'entre elles le sont restées indéfiniment. Il se peut en effet qu'on ait eu affaire à des réactions retardées analogues à celles dont nous avons parlé précédemment.

b) Réactions devenant nulles.

Signalons rapidement ici les cas de disparition transitoire des réactions tuberculiniques au cours des maladies dites anergisantes (rougeole, coqueluche), au cours de certaines formes aiguës de la tuberculose (méningites, formes miliaires) et lors de la période cachectique de cette maladie. De telles disparitions s'observent encore à la fin de la grossesse, au cours de

certains états endocriniens. Les traitements par certains agents physiques (rayons ultra-violets, rayons X) sont également susceptibles de faire disparaître momentanément la sensibilité cutanée.

Beaucoup plus intéressants sont les faits de disparition durable — ou pour être plus exact, de longue durée — des réactions tuberculiniques; il s'agit d'une véritable extinction de la sensibilité cutanée appelée aussi réversion par les auteurs anglo-saxons et scandinaves.

Cette extinction n'est nullement explicable par les raisons invoquées au paragraphe précédent. Ainsi qu'AMEUILLE, SAENZ et CANETTI l'ont montré, il semble plutôt s'agir d'une véritable guérison de l'infection tuberculeuse.

Il existe de très nombreuses observations de semblables extinctions de la sensibilité; nous ne citerons ici que les plus importantes.

VIETHEN (1934) sur quatre cent dix enfants qui avaient des réactions positives de un à quinze ans auparavant, en observe sept qui ne réagissent même pas au $1 \cdot 10^{e}$ de mgm. Quatre de ces enfants avaient cependant été atteints de tuberculose évolutive.

CRIMM et SHORT (1939) sur soixante-quinze enfants qui ne réagissaient qu'à 2 mgm. de tuberculine, trouvent au bout de deux à trois ans que quatorze d'entre eux ont perdu complètement leur sensibilité.

LJUNG, cité par CANETTI, observe parmi cinq cent quarante-trois écoliers qui à l'âge de sept à treize ans avaient tous présenté une cuti-réaction ou une percuti-réaction positive, quarante-quatre réversions aux mêmes épreuves; sur ces quarante-quatre enfants, trente-sept, soit 84 % sont devenus insensibles même à l'intradermo-réaction au $1/100^{e}$.

PARETZKY a observé quatre-vingts sujets dont les réactions étaient devenues nulles même en utilisant 1 ctg. de tuberculine; MADSEN, HOLM et JENSEN ont également observé de semblables réversions; mais ils n'ont jamais utilisé plus de 1 mgm. de tuberculine.

Si la disparition de la sensibilité cutanée à la tuberculine est durable, elle n'est cependant pas toujours définitive. PARETZKY ainsi que IMBERT, DESBIEZ et JACQUIS ont observé plusieurs sujets chez qui elle est réapparue.

De plus, la réversion ne se fait pas brutalement, mais progressivement. Chez des sujets sensibles à la tuberculine on peut constater que la cuti-réaction devient nulle alors que l'intradermo-réaction au 1/100e de mgm., plus sensible, est encore positive (PAISSEAU-VALTIS et el KAYEM).

c) Faits radiologiques.

Enfin à côté de ces observations il existe des faits d'ordre radiologique d'interprétation d'ailleurs délicate.

Chez certains sujets dont les réactions tuberculiniques sont nulles, les examens radiologiques montrent la présence de calcifications pulmonaires. CANETTI a fait une analyse très minutieuse de ces faits et il conclut ainsi : « Il faut des circonstances très particulières pour soupçonner l'existence de calcifications non tuberculeuses chez un sujet jeune. Chez un sujet âgé ces calcifications sont peut-être un peu moins exceptionnelles, mais les calcifications tuberculeuses l'emportent encore ici, en fréquence, de beaucoup. Or, la plupart des observations de calcifications avec réactions tuberculiniques négatives concernent des enfants et des adolescents. L'objection d'une origine non tuberculeuse ne les atteint donc pas ». Mais à vrai dire ces faits ont une signification ambiguë; il est, en effet, possible ainsi que le note encore CANETTI, de penser que la réaction tuberculinique s'est éteinte; mais il est également possible de penser qu'elle a toujours été nulle.

Avec quelle fréquence observe-t-on ces faits ? Il est difficile de répondre avec précision à une telle question, les chiffres étant très variables d'un auteur à l'autre; ces différences sont probablement dues au petit nombre de cas qui ont été observés, mais elles sont aussi très certainement imputables à des conditions d'observation très différentes.

*
**

Lorsqu'on analyse les faits que nous venons de rapporter, nous voyons d'abord que la nullité ou la positivité d'une réaction tuberculinique est un caractère très relatif qui dépend grandement de la méthode de tuberculination ainsi que de la dose de tuberculine employée. Ajoutons, bien que cela n'apparaisse pas dans ces observations, que ce caractère dépend également de la qualité de la tuberculine utilisée.

I. — La tuberculine.

Le problème relatif à la qualité de la tuberculine a déjà fait l'objet d'une étude de la part de Calmette (1) en 1924. Cet auteur, étudiant des tuberculines de provenances diverses, a constaté des différences d'activité considérables et certaines d'entre elles furent reconnues comme étant absolument impropres à la recherche de la sensibilité tuberculinique.

L'importance de la qualité de la tuberculine apparaît également dans les travaux de Helsted qui sont rapportés par Madsen, Holm et Jensen : avec une certaine tuberculine (Tuberculine Standard Internationale) on obtient chez des sujets contaminés 42 % de Pirquet positifs alors qu'avec une tuberculine trois fois plus fort on en obtient 65 %. Ce dernier produit est d'ailleurs difficile à utiliser couramment car il détermine des accidents chez certains sujets.

Mais il ne suffit pas qu'une tuberculine soit très active; il faut encore que son activité demeure immuable avec le temps et qu'elle soit comparable avec celles employées par les autres auteurs, afin d'obtenir des résultats qui soient comparables entre eux et qui possèdent une signification universelle. C'est pourquoi les savants de l'Institut du Sérum de Copenhague ont mis au point (1931) une tuberculine type, possédant une bonne

(1) Cité par Mauduroy.

activité, dite « Tuberculins Standard Internationale »; il s'agit là d'un véritable étalon dont l'usage tend à se répandre et qui a été adopté notamment par les auteurs américains.

2. — Méthodes de tuberculination et doses de tuberculine.

Il existe actuellement deux méthodes pratiques de tuberculination, la cuti-réaction ou réaction de Von Pirquet et l'intradermo-réaction ou réaction de Mantoux.

La réaction de Mantoux est d'autant plus sensible que la dose de tuberculine injectée est plus forte. De plus, et ce point nous intéresse tout particulièrement, la cuti-réaction apparaît comme étant la moins sensible des deux; elle serait approximativement comparable à l'intradermo-réaction au 1/100e de mgm. Mais à vrai dire sa valeur exacte est assez difficile à préciser car il subsiste toujours une incertitude quant à la dose de tuberculine réellement absorbée par les tissus. D'après les recherches de Helsted faites dans la ville de Ronne au Danemark, sur cinq cent quarante-neuf écoliers ayant des épreuves tuberculiniques positives, 42 % seulement ont réagi à la cuti-réaction faite avec la tuberculine internationale standard.

Ces résultats nous causent une certaine inquiétude en ce qui concerne la valeur des statistiques qui font l'objet de cette étude. Elles ont toutes été exécutées avec la « Vieille Tuberculine » délivrée par l'Institut Pasteur de Paris, et la réaction utilisée est, sauf rares exceptions, la cuti-réaction. A notre connaissance la tuberculine de l'Institut Pasteur n'a pas été comparée à la tuberculine danoise dite « tuberculine standard »; on sait seulement, par expérience, qu'elle est très active; bien que ce soit là un renseignement qui manque de précision, il semble que l'on peut admettre sans trop de risques qu'elle est comparable à la tuberculine danoise. Or, même dans ces conditions nos statistiques ne nous indiqueraient la proportion des sujets contaminés qu'à 60 % près environ par défaut, ce qui, avouons-le est une erreur vraiment énorme et dont les propor-

tions passent l'imagination. Nous verrons ultérieurement ce qu'il en est en réalité.

En présence de ces résultats il est tentant d'expliquer la diversité des réactions tuberculiniques par la variation, d'un sujet à l'autre, de la susceptibilité à l'égard de la tuberculine et de se contenter de rapporter le problème du dépistage à une simple affaire de technique. Mais une telle explication ne tiendrait compte que de l'un des aspects, nullement négligeable d'ailleurs du problème. Nous pensons qu'il n'est pas inutile d'essayer d'approfondir davantage la question.

Contamination et sensibilisation cutanée.

Le bacille tuberculeux exerce sur l'organisme contaminé une action qui y apporte certaines modifications dont l'allergie. Cette dernière se traduit par la sensibilité de la peau à la tuberculine.

S'il est logique de penser que la sensibilité de la peau est proportionnelle à l'intensité de l'allergie, elle-même proportionnelle à l'action bacillaire, il est toutefois plus difficile d'admettre qu'il y a entre l'intensité de ces différentes manifestations un rapport simple et toujours semblable d'un sujet à l'autre.

En effet, nous avons en présence, réagissant l'un sur l'autre, d'une part le bacille tuberculeux, d'autre part le sujet contaminé. Ce sont là deux matériels biologiques, c'est-à-dire deux matériels qui sont qualitativement très divers et qui de plus sont, pour reprendre l'expression de REBOUL, éminemment réagissants.

Dans ces conditions il est possible de concevoir que, d'un sujet à l'autre, l'action bacillaire puisse être très variable du fait même du bacille (dose absorbée, qualité) et que les modifications qu'elle crée dans l'organisme puissent être déterminées qualitativement, nuancées, dirons-nous, par les aptitudes réactionnelles individuelles.

Et ce que nous venons de dire de l'action bacillaire peut s'appliquer point par point à l'action de la tuberculine.

Pour une dose donnée d'une même tuberculine, il existera donc toute une gamme de réactions cutanées et dans les cas extrêmes — action bacillaire insuffisante, aptitude réactionnelle individuelle particulière tant à l'égard du bacille tuberculeux qu'à l'égard de la tuberculine — on pourra observer chez un sujet cependant contaminé des réactions nulles, soit parce qu'elles ne se sont jamais manifestées, soit parce qu'elles se sont éteintes.

De plus on pourra observer une grande variété d'un sujet à l'autre, dans la durée de la période de latence, dite période ante-allergique, qui sépare le moment de la contamination du moment où la sensibilité de la peau se manifeste.

Il s'agit là, nous le reconnaissons d'une construction toute théorique; on peut nous reprocher de faire dire aux faits plus qu'ils ne veulent dire réellement. Mais nous ne voyons pas comment il est alors possible d'expliquer la résistance qu'offrent à la sensibilisation certains sujets cependant sollicités par des doses bacillaires virulentes ou par des doses répétées de B.C.G. sans faire intervenir l'aptitude réactionnelle individuelle. Nous ne voyons pas non plus comment il est possible d'expliquer un autre fait, observé parmi cent deux étudiants en médecine par KELLER et KAMPMEIER, à savoir que les réversions sont plus fréquentes chez les sujets qui se sont sensibilisés tardivement :

		en quatrière année		
	Total	resté +	devenus —	%
Positifs en 1e année	84	73	11	13
Positifs en 2 année	7	3	4	57
Positifs en 3e année.	11	5	6	54

Les pourcentages que nous indiquons n'ont sans doute pas une très grande signification en raison du petit nombre de cas observés, mais ils n'en indiquent pas moins une tendance nette. Cette manière de voir est également celle de CANETTI, puisqu'il écrit au sujet de ces résultats : « Ce fait apparemment paradoxal (car une allergie d'apparition récente devrait persister plus longtemps qu'une allergie ancienne) s'explique peut-être par une

inaptitude constitutionnelle (1) à l'hypersensibilité qui chez certains s'oppose à la fois à l'installation et à la persistance de l'allergie ».

Dans tout ce qui précède nous paraissons accorder un poids égal à la susceptibilité à l'égard du bacille et à la susceptibilité à l'égard de la tuberculine. Cette manière de voir est sans doute excessive et il semble probable, bien qu'il soit difficile de l'affirmer d'une façon péremptoire, que le rôle primordial doive être dévolu à la susceptibilité individuelle pour le bacille.

*
**

Par analogie avec ce que l'on observe avec les substances pharmacodynamiques (action de la digitaline sur un très grand nombre de chats; exemple cité par REBOUL) il est possible que le diagramme qui représente les fréquences selon lesquelles on observe telle ou telle susceptibilité à l'égard du bacille tuberculeux puisse avoir la forme indiquée sur la figure 9.

Cette possibilité se fait jour lorsqu'on lit les chiffres établis par CANETTI (2) en recherchant la sensibilité cutanée au moyen de la dilution minima active de tuberculine. Nous reproduisons ici les résultats afférents à l'ensemble des sujets âgés de quinze à quatre-vingts ans, soit huit cent trente-six, sensibles à la tuberculine :

	Dilutions				
	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}
Fréquences :	0,045	0,213	0,410	0,260	0,072

La dilution au 1/1.000.000e (10^{-6}) répond aux sujets dont l'aptitude réactionnelle est la plus forte et la dilution au 1/100e (10^{-2}) répond aux sujets dont l'aptitude est la plus faible. Enfin dans chaque colonne du tableau ci-dessus, nous ne tenons compte que des sujets qui réagissent à la dilution indiquée, éliminant les sujets qui ont réagi aux dilutions inférieures. Nous avons

(1) souligné par l'auteur.
(2) « L'allergie tuberculeuse chez l'homme », p. 42, tableau 8.

représenté graphiquement ces résultats sur la figure 8. Pour des raisons pratiques nous avons porté en abcisse non pas la dilution mais son logarithme. Si nous portions en abcisse les dilutions elles-mêmes, en représentant la première par un millimètre il faudrait dix mètres pour représenter la dernière. Mais ce dernier procédé modifie l'allure du diagramme qui en réalité présente alors une forte dyssymétrie analogue à celle indiquée sur la figure 9 : le maximum, qui correspond à la dilution au 1/10.000e est situé très à gauche.

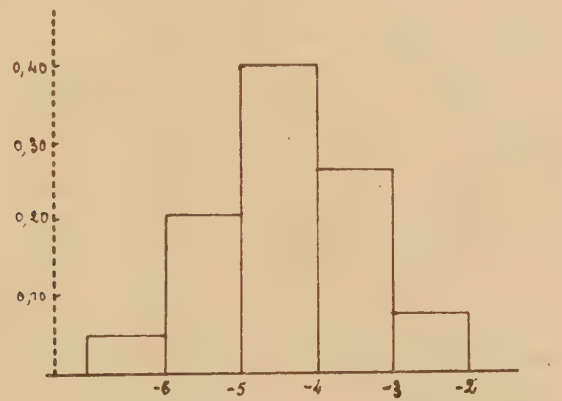


Figure 8. — Distribution des fréquences des réactions positives selon la dilution de tuberculine utilisée. En abscisse nous avons porté les logarithmes des dilutions

Mais une remarque s'impose : ce graphique n'est pas seulement le résultat de la susceptibilité des sujets à l'égard de la seule action bacillaire, ou tout au moins de l'action sensibilisante des bacilles, mais aussi le résultat de la susceptibilité à l'égard de la tuberculine; il est la résultante de la juxtaposition de deux phénomènes distincts. Mais son intérêt n'en est aucunement diminué, et ils possèdent une précieuse valeur indicative.

Examinons la courbe en clocher très schématique de la figure 9; nous supposerons qu'elle représente les caractéristiques réactionnelles de toute une collectivité quelconque dans des conditions d'infectiosité et d'expérimentation déterminées. En se déplaçant de gauche à droite on rencontre des sujets dont l'aptitude réactionnelle est de plus en plus faible et chez

qui, par conséquent, les réactions tuberculiniques seront de moins en moins intenses; tout à fait à droite on finit par trouver des sujets dont l'aptitude est telle qu'on n'observera chez eux aucune réaction positive. Il est donc déjà possible de diviser la courbe en deux parties d'ailleurs très inégales par un axe vertical M M' : les sujets qui sont à gauche de cet axe

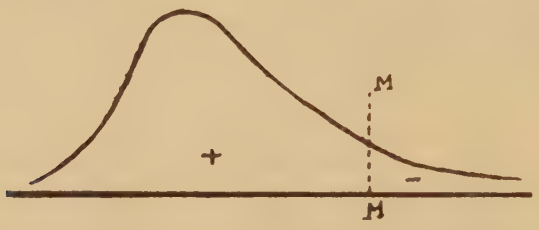


Figure 9. — Courbe en cloche représentant la distribution des fréquences des aptitudes réactionnelles (schématique)

auront des réactions positives (+), les sujets qui sont à droite, des réactions nulles. Mais les sujets qui sont situés de part et d'autre de M M' et dans son voisinage immédiat ont des aptitudes réactionnelles très voisines. Leur comportement vis-à-vis de la contamination sera variable, instable et sous la dépendance de la moindre variation dans les conditions de contagiosité; c'est sans doute chez ces sujets que l'on observera le phéno-

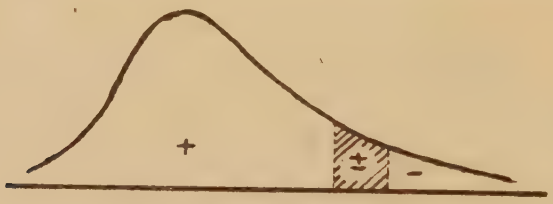


Figure 10

mène de réversion. Il devient donc possible maintenant de distinguer trois zones : une zone gauche où les réactions sont manifestement positives (+), une zone droite où elles sont manifestement nulles (—) et enfin une zone intermédiaire où elles sont instables (±) (figure 10). Il est évident qu'il ne s'agit là que d'un schéma et que dans la réalité les phénomènes sont moins

tranchés qu'il apparaît ici. De plus, et il faut insister sur ce fait, ce schéma ne représente en quelque sorte qu'une moyenne, et il est bien certain que si les conditions s'y prêtent, quelques sujets, même situés à gauche de la figure, parviendront à éteindre leur sensibilité.

Ce n'est là qu'une hypothèse; mais elle semble cependant bien s'adapter aux faits rapportés par KELLER et KAMPMEIER d'une part et par LONG d'autre part : la réversion s'observe d'autant plus fréquemment que la réaction tuberculinique initiale est plus faible.

KELLER et KAMPMEIER parmi cent deux étudiants en médecine et trente-sept infirmières ont observé en trois ans trente sujets qui ont éteint leur sensibilité; sur ces trente sujets, huit seulement avaient été positifs au 1/1.000e (sensibilité forte) alors que vingt-deux l'avaient été au 1/100e (sensibilité faible).

De son côté LONG parmi deux mille quatre cent quatre-vingt-dix sujets a observé deux cent soixante-seize cas de réversion qui se répartissent ainsi :

Intensité de la sensibilité initiale (par grandeur décroissantes)		Fréquence des extinctions (en %)
Dilution faible de P. P. D.	4+	3,6
	3+	0,4
	2+	1,9
	1+	12,8
Dilution forte de P. P. D.	3+	27,2
	2+	62,4
	1+	71,9

Notons en passant, que si nous rapprochons ces résultats de ceux déjà cités de KELLER et KAMPMEIER et qui montraient que les réversions sont d'autant plus fréquentes que les sujets ont mis plus de temps pour se sensibiliser, il semblerait que l'allongement de la période ante-allergique aille de pair avec la diminution de l'aptitude réactionnelle.

Le comportement individuel à l'égard du bacille paraît donc jouer un rôle fondamental, absolument déterminant dans la sensibilisation des sujets à la tuberculine. Le bacille tuberculeux n'aurait qu'un rôle déclenchant ou peu s'en faut, l'avenir du phénomène étant réglé surtout par l'aptitude réactionnelle de l'individu. On peut dire, qu'en général, tous les sujets sont, dans une certaine mesure, prédestinés à avoir telle réactivité tuberculinique plutôt que telle autre — dans l'hypothèse évidemment où ils sont contaminés dans des conditions identiques —.

Il se peut d'ailleurs, bien qu'il soit difficile de l'affirmer, que le comportement individuel soit parfois le fait d'un facteur héréditaire ainsi que l'a noté PARETZKY à propos des réversions; cet auteur a constaté que dans onze familles il y a eu plus de un cas de disparition de la sensibilité tuberculinique et il écrit : « Il s'agit plus que d'une simple coïncidence (1), d'autant plus que dans sept de ces onze familles les disparitions se sont produites simultanément. Précisons notamment que dans les familles où il y a eu deux cas d'extinction ils se sont produits ensembles ». Cependant ce facteur héréditaire n'apparaît pas constamment et le même auteur écrit un peu plus loin : « Cependant nous sommes conscients du fait que les tendances héréditaires ont été mises en évidence seulement dans la minorité des familles étudiées. Dans la majeure partie de celles-ci nous n'avons pas été capables de trouver plus de un cas de déclin de la sensibilité tuberculinique. Pour la majorité des cas rapportés la capacité à réduire la sensibilité n'a été qu'un caractère purement individuel ».

On peut donc dire qu'il existe une profonde inégalité originelle de comportement vis-à-vis de l'infection tuberculeuse, que cette inégalité soit ou non héréditaire; et cela revient à dire que les chances de sensibilisation ne sont pas les mêmes pour tous, toutes autres choses étant égales d'ailleurs.

---

(1) A vrai dire, nous ne pensons pas que le petit nombre de cas observés par cet auteur, permette d'être aussi affirmatif et il se peut très bien qu'il ne s'agisse vraiment que d'une coïncidence. Les constatations de PARETZKY, n'apportent donc pas une preuve formelle en faveur du facteur héréditaire mais seulement une présomption intéressante.

Mais c'est là une constatation qui est en contradiction formelle avec ce que nous avons écrit dans le dernier chapitre de notre « Etude Mathématique », et qui met en cause l'existence de la fonction très simple que nous avons établie. Il serait donc très aléatoire d'essayer de déterminer ainsi que nous nous le proposions, la courbe de contamination en partant de la courbe de sensibilisation. Tout ce que nous pouvons dire pour le moment c'est que celle-ci est certainement inférieure à celle-là. C'est là une constatation qui manque réellement de précision et qui ne saurait nous satisfaire.

Pour tourner la difficulté qui vient d'apparaître nous allons essayer de déterminer théoriquement ce que peut être la courbe de contamination, puis nous la comparerons avec la courbe de sensibilisation déjà vue.

Chapitre II

COMPARAISON DE LA COURBE DE CONTAMINATION (THEORIQUE) ET DE LA COURBE DE SENSIBILISATION (EXPERIMENTALE) EQUATIONS POSSIBLES DE LA COURBE DE SENSIBILISATION

La contamination tuberculeuse est un phénomène beaucoup plus simple que la sensibilisation cutanée. A l'inverse de celle-ci c'est, si l'on peut dire un phénomène « passif », indépendant des réactions individuelles. La contamination est subordonnée simplement à l'absorption d'une dose bacillaire par un sujet et ce sujet est désigné par le hasard.

L'importance de la contamination dans un milieu quelconque est fonction de l'infectiosité, ou si l'on préfère du pouvoir infectant de ce milieu, c'est-à-dire du nombre des contaminateurs éventuels. D'autre part on peut admettre, si l'infectiosité du milieu est supposée constante ou tout au moins peu sujette à présenter des variations importantes, que le nombre des sujets contaminés dans l'unité de temps est proportionnelle au nombre des sujets non encore contaminés.

Traduisons cela en langage mathématique. Désignons par N la proportion des sujets non encore contaminés. Le nombre des sujets nouvellement contaminés dans l'unité de temps n'est autre que la diminution de N par unité de temps, c'est-à-dire $-\frac{dN}{dt}$. Si l'infectiosité est supposée constante ce nombre,

avons-nous dit, est proportionnel à la proportion des sujets non encore contaminés. Nous pouvons donc écrire :

$$-\frac{dN}{dt} = KN \quad (1) \qquad \text{ou} \quad \frac{dN}{N} = -K\,dt \quad (2)$$

ce qui nous donne pour N une exponentielle décroissante en fonction du temps :

$$N = N_0\, e^{-Kt} \quad (3)$$

La valeur de la constante K dépend de la proportion des contaminateurs éventuels qui se trouvent dans la collectivité envisagée. Par analogie avec ce que nous avons dit précédemment (première partie, chapitre II), K représente le pouvoir infectant de ce milieu, ainsi d'ailleurs que la probabilité individuelle de contamination.

Quant à la constante N_0 elle est égale à l'unité puisqu'il s'agit de proportion et qu'à la naissance aucun sujet n'est contaminé. La fonction (3) s'écrit donc :

$$N = e^{-Kt} \quad (4)$$

Si maintenant nous désignons par C la proportion des sujets contaminés, elle s'accroît selon la fonction :

$$C = 1 - e^{-Kt} \quad (5)$$

qui est la fonction que nous cherchons à établir.

C'est là un résultat qui ne repose que sur des hypothèses. Mais il nous semble qu'il n'y a guère que le fait de supposer constante l'infectiosité du milieu qui puisse donner matière à critiques. Ainsi que nous l'avons dit l'infectiosité est fonction du nombre des contaminateurs éventuels que renferme le milieu considéré : ils constituent le réservoir de l'infection. Ce réservoir est alimenté par les nouveaux cas de maladie et son écoulement est assuré par les guérisons et la mortalité (Malthète). Il est certes douteux qu'il y ait un équilibre stable entre les pertes et les gains et il est probable que les contaminateurs constituent un ensemble fluctuant. Mais on peut admettre qu'il ne s'agit que de fluctuations lentes en plus ou en moins et qui tendent, approximativement à se compenser mutuellement.

Enfin dans l'hypothèse — d'ailleurs probable — où le nombre des contaminateurs tendrait constamment à décroître, il est encore probable que cette décroissance est lente et il est ainsi possible, sans faire une grosse erreur, de considérer le pouvoir infectant comme constant et de lui attribuer pour valeur, la moyenne de ses valeurs successives.

Dans ces conditions notre résultat paraît être très vraisemblable. Mais il est évident que nous ne pouvons indiquer aucune valeur pour K.

*
**

La courbe de contamination aurait donc la même forme que la courbe de sensibilisation, puisque nous avons :

— proportion des sujets contaminés :

$$C = 1 - e^{-Kt}$$

— proportion des sujets sensibles :

$$y = 1 - e^{-at}$$

Ces deux fonctions indiquent que tous les sujets composant le milieu considéré finissent pratiquement par se contaminer ou se sensibiliser, à condition évidemment que la valeur de K et de a soit telle que le temps nécessaire pour que le phénomène s'achève pratiquement n'excède pas la durée de la vie humaine.

Or ainsi que nous l'avons exposé, la proportion des sujets sensibles à la tuberculine est toujours inférieure à la proportion des sujets contaminés. Pour obtenir la courbe de contamination à partir de la courbe de sensibilisation il semble donc qu'il suffise d'augmenter la valeur de a d'une certaine quantité, d'ailleurs inconnue; en somme la courbe de sensibilisation serait simplement en retard sur la courbe de contamination, sans plus. C'est là une constatation bien singulière qui demande qu'on examine les causes d'erreur de plus près.

Une première catégorie est due à la phase de latence plus ou moins grande qui sépare le moment de la contamination du moment où la sensibilité tuberculinique apparaît. Cette phase

de latence imprime certainement un retard à la courbe de sensibilisation par rapport à la courbe de contamination et ce retard affectera la valeur du coefficient de l'âge. Dans ce cas, il suffit donc bien pour trouver la courbe de contamination de multiplier a.

Envisageons maintenant les autres causes d'erreur. Nous avons des réactions qui demeurent nulles, d'autres qui s'éteignent.

Il est possible, comme nous l'avons fait remarquer, qu'une partie des réactions nulles ne soient en réalité que des réactions retardées. Ces réactions n'apporteraient, elles aussi, qu'un retard à la courbe de sensibilisation. Il en est de même des disparitions transitoires d'origine pathologique ou physiologique.

Mais il reste d'une part les réactions indiscutablement nulles et d'autre part le phénomène d'extinction de la sensibilité cutanée. Ce dernier a un rôle complexe et nous l'envisagerons ultérieurement. Pour le moment nous considérerons seulement l'action des réactions tuberculiniques nulles.

Les sujets qui ont des réactions constamment nulles échappent systématiquement à nos investigations. On ne voit donc pas comment ils peuvent influer sur le coefficient affecté à l'âge; leur action ne peut se manifester que par la forme même de la fonction de la courbe de sensibilisation. Puisqu'en effet ces sujets demeurent rebelles à la sensibilisation il devient impossible d'admettre que le phénomène intéresse l'ensemble de la population, ainsi que l'indique la fonction $y = I - e^{-at}$; il ne peut se manifester que sur une fraction de cette population. Mais il s'agit alors de savoir si cette fraction demeure constante avec le vieillissement ou si elle est sujette à varier. Elle pourrait être variable soit que les aptitudes réactionnelles se modifient avec l'âge soit que les sujets soient inégalement exposés à l'infection. Nous envisagerons d'abord la première de ces deux éventualités.

L'inertie réactionnelle, ainsi que nous l'avons expliquée, paraissant être, pour une grande part le fait d'un caractère individuel, il est probable que dans chaque classe d'âge on trouvera en moyenne la même proportion de sujets présentant ce

caractère. On peut objecter toutefois que le comportement individuel est susceptible de présenter des fluctuations soit d'origine physiologique soit d'origine pathologique — nous en avons vu des exemples. Mais il ne s'agit là que de fluctuations transitoires — dont certaines d'ailleurs pourraient, en partie tout au moins, expliquer le phénomène de réversion — et on peut considérer en fin de compte que pendant tout le cours de son existence l'individu présentera en moyenne le même comportement, sauf rares exceptions.

Que peut-être dans ce cas particulier la courbe de sensibilisation ?

Imaginons une population quelconque dont l'effectif selon l'habitude est ramené à l'unité. Dans cette population, le pouvoir infectant est égal à K et le pouvoir sensibilisant est égal à a. Cette population comprend deux parties : une certaine proportion (p) de sujets, constante ainsi que nous l'avons dit ne se sensibilise pas, alors que le reste, soit I-p q, se sensibilise.

Considérons maintenant deux populations formées, exclusivement, l'une de sujets aptes à se sensibiliser et l'autre exclusivement de sujets inaptes; l'effectif de chacune d'elles est ramené à l'unité et toutes deux sont soumises au même pouvoir contaminant que la précédente soit K. Mais alors que dans l'une le pouvoir sensibilisant est égal à a, dans l'autre il est nul.

Dans l'une et l'autre de ces populations la courbe de contamination est

$$C = 1 - e^{-Kt}$$

quand à la courbe de sensibilisation, elle est égale à

$$y_1 = 1 - e^{-at} \quad \text{dans l'une}$$

et

$$y_2 = 0 \quad \text{dans l'autre}$$

Mêlons ces deux populations de telle façon que l'on obtienne un nouvel ensemble dont la $p^{ième}$ partie soit composée de sujets non-réagissants et la $q^{ième}$ partie de sujets réagissants. La courbe de contamination sera :

$$qC + pC = (p+q)C = C = 1 - e^{-Kt}$$

Et pour la courbe de sensibilisation nous aurons :

$$qy_1 + py_2 = y$$

Mais puisque y_2 est nul :

$$y = qy_1 = q\,(1 - e^{-at})$$

La courbe de contamination est toujours une exponentielle, mais une exponentielle plus complexe qui admet une asymptote d'ordonnée q inférieure à l'unité.

L'existence dans une collectivité de sujets incapables de se sensibiliser se traduirait donc sur les graphiques par l'apparition d'une asymptote d'ordonnée inférieure à l'unité, à condition d'ailleurs que la proportion de ces sujets demeurent constante. Mais nous n'avons tenu compte que de l'existence des sujets inaptes à se sensibiliser; il reste à savoir comment ceux qui ont des réactions instables manifestent leur présence.

Il existe des sujets qui éteignent leur sensibilité définitivement et d'autres dont la sensibilité réapparaît; il est d'ailleurs probable que chez ceux-ci on peut observer un plus ou moins grand nombre d'éclipses.

Ceux qui éteignent leur sensibilité définitivement sont perdus pour nous et leur nombre vient augmenter la proportion des sujets inaptes à réagir. Quant aux autres sujets, ceux qui ont une sensibilité instable ils apporteront un retard à la courbe de contamination; ils agissent sur la valeur du coefficient affecté à l'âge. Cependant dans chaque classe d'âge on en trouvera constamment un certain nombre qui en sont à la période où leur réaction est nulle, et ceux-ci viendront peser sur la valeur de l'ordonnée de l'asymptote, c'est-à-dire sur q qui se trouvera diminué. Le phénomène de réversion a donc une action double : il ralentit la vitesse de sensibilisation et il abaisse l'asymptote.

Voyons maintenant ce qui se passe dans le cas où l'on suppose que les sujets sont inégalement exposés à l'action du pouvoir infectant.

Une collectivité se contamine d'autant plus rapidement que le pouvoir infectant auquel elle est soumise est plus fort, et partant sa vitesse de sensibilisation augmentera, dans une proportion qu'il reste d'ailleurs à déterminer. Mais elle se sensibilisera aussi plus complètement. En effet, chacun des sujets de cette population subira une action de la part du pouvoir infectant qui ira croissant, et tel sujet inapte à se sensibiliser lorsqu'il est soumis à un certain pouvoir infectant, verra son inertie réactionnelle « forcée » par un pouvoir infectant plus fort. Il n'est d'ailleurs pas possible d'expliquer cette éventualité en disant que la dose bacillaire absorbée est plus importante dans un cas que dans l'autre. Bruno LANGE a en effet montré que lors de l'infection tuberculeuse il ne pénétrait dans l'organisme toujours qu'un petit nombre de bacilles. Seules les réinfections peuvent donc être invoquées : or, précisément, la probabilité de réinfection et partant le nombre des réinfections possibles par unité de temps croissent avec l'infectiosité du milieu.

Ceci posé, on peut toujours supposer, comme nous l'avons montré que le pouvoir infectant d'une collectivité demeure approximativement constant, mais que les sujets qui la composent y sont inégalement exposé selon leur âge. Prenons un exemple : il est possible de concevoir que ,de la toute première enfance à l'âge mûr, l'exposition d'un sujet à la contamination augmente à mesure que ses contacts avec le monde extérieur deviennent plus fréquents et qu'il finira par y être pleinement exposé. Au début de son existence ce sujet jouirait donc d'une protection contre la contamination et par conséquent contre la sensibilisation, protection d'ordre social, c'est-à-dire indépendante des aptitudes réactionnelles individuelles, qui ira s'estompant progressivement pour finir par disparaître totalement.

Dans ce cas, en raison des modalités particulières de la contamination, la proportion des sujets qui échapperont à la sensibilisation ira constamment en décroissant, à l'inverse du cas précédent et la vitesse de sensibilisation ira en croissant. Cette hypothèse n'implique d'ailleurs nullement que la collectivité considérée finira par se sensibiliser complètement; en effet à partir d'un certain âge, quand le pouvoir infectant exerce pleinement son action, on peut admettre qu'il existe des cas où il

est cependant insuffisant pour que la totalité de la population se sensibilise; autrement dit la proportion des sujets qui échappent décroît, mais tend vers une limite non nulle qu'elle atteindra à un âge qui dépend de l'infectiosité du milieu.

L'équation qui traduit cette hypothèse, bien que peut différente par la forme de celle que nous venons d'établir est cependant beaucoup plus complexe; ici a et q sont des fonctions, elles-mêmes complexes de l'âge. L'allure de la courbe correspondante est totalement différente de celles que nous avons vues jusqu'à présent.

Nous verrons ultérieurement le grand intérêt pratique de cette hypothèse.

Nous sommes donc amené à envisager deux possibilités auxquelles correspondent des équations particulières très différentes de celle qui a été établie en partant des données expérimentales qui résultaient des travaux parisiens. Il s'agit maintenant de faire un choix et de rechercher les raisons des divergences qui existent entre la théorie et les résultats fournis par les statistiques françaises. L'étude de quelques statistiques d'origine américaine nous aidera dans cette tâche.

Chapitre III

ETUDE DES STATISTIQUES AMERICAINES

Les statistiques américaines sont au nombre de trois.

La première est de Wells et Smith (1931-1934) et se rapportent à des collectivités de la ville de Kingston, capitale de la Jamaïque. Ce travail comporte quatre tableaux statistiques afférents à des zones de la ville qui diffèrent par la densité des habitants et leur standard de vie. Les groupes d'âges sont d'abord de cinq années de zéro à vingt ans, puis ensuite de dix années de vingt à soixante-dix ans. Le tableau n° IV se rapporte à la zone où la densité est la plus faible et le standard de vie le plus élevé. Malheureusement le nombre de sujets examinés est faible (environ huit cents). Nous l'avons donc réuni au tableau n° III dont les sujets semblent assez comparables. Ajoutons que l'ensemble des sujets étudiés constitue un mélange racial assez disparate; les blancs purs y sont assez rares.

La seconde est de Aronson et concerne des communautés rurales du sud des Etats-Unis. Plus de douze mille sujets ont été examinés. Les groupes d'âge sont de cinq années. La population se compose surtout de noirs.

Enfin la troisième est de Mac Phedran et Opie. Les sujets sont des habitants de Philadelphie suivis dans les dispensaires de cette ville. Des différents tableaux que comporte cette statistique, nous utiliserons seulement le tableau afférent aux sujets en contact avec des parents présentant des tuberculoses bacillifères avérées. Les groupes d'âges sont analogues à ceux de Wells et Smith. Dans ce tableau mille vingt-cinq sujets

seulement ont été éprouvés, ce qui est un chiffre faible si l'on tient compte que l'âge des sujets s'étend de zéro à soixante-dix ans.

Dans tous ces travaux, les techniques de tuberculination sont les mêmes : intradermo-réaction en deux doses; première injection de 0,01 milligramme de tuberculine suivie, en cas d'absence de réponse, d'une seconde injection de 1 milligramme. Les lectures sont faites quarante-huit heures après et ne sont considérées comme positives que les réactions dont l'œdème a au moins 10 millimètres de diamètre.

Les tuberculines différents; ARONSON d'une part, Mac PHEDRAN et OPIE d'autre part ont utilisé des tuberculines dont la valeur a été comparée à la Tuberculine Internationale Standard de l'Institut du Sérum de Copenhague. WELLS et SMITH ne donnent aucune indication sur la tuberculine employée.

Tous les tableaux statistiques — ceux de Mac PHEDRAN et OPIE exceptés — nous permettent de construire deux courbes : l'une représentant la proportion des sujets sensibles à un centième de milligramme de tuberculine, l'autre la proportion des sujets sensibles à l'ensemble des deux épreuves.

Ces statistiques diffèrent donc considérablement des travaux français tant par les méthodes d'investigation utilisées que par leur richesse documentaire.

Ages	Zone I 1942 sujets		Zone II 1266 sujets		Zone III 1504 sujets	
	% + à 0,01 et 1 mgm.	% + à 0,01 mgm. seulement	% + à 0,01 et 1 mgm.	% + à 0,01 mgm. seulement	% + à 0,01 et 1 mgm.	% + à 0,01 mgm. seulement
0- 5	40,6	22,9	28,6	20,3	36,5	25,7
5-10	62,5	39,8	56,1	36,3	49,1	43,4
10-15	86,8	61,5	70,1	58,9	69,8	57,2
15-20	91,2	74,3	85,2	67	86,1	69,8
20-30	95,5	80,8	92	80,5	92	83
30-40	97	86,4	93,1	83,4	97,5	90,7
40-50	97,6	87,5	98	76,7	96	89
50-60.	97,6	75,9	98,5	86,9	96,7	87
60 et + . .	98,2	70,5	92,4	79,5	97,2	89

Tableau III. — Wells et Smith. Kingston (Jamaïque).
Résultats par zones

Ages	Zone I et II 3208 sujets		Zone III et IV 2346 suejts	
	% + à 0,01 et 1 mgm.	% + à 0,01 mgm. seulement	% + à 0,01 et 1 mgm.	% + à 0,01 mgm. seulement
0- 5	36	21,9	32,8	22,5
5-10	60	38,4	48,3	36,3
10-15	79,5	60,5	65,1	54,4
15-20	89	63,5	82,7	66,5
20-30	94,2	80,6	92,8	82,9
30-40	96,5	85,3	96,1	89
40-50	97,8	84,3	97,8	92,3
50-60	98,1	80,5	97,4	90,5
60 et + ...	96	74,2	98,3	93

Tableau IV. — Wells et Smith. Kingston (Jamaïque).
Résultats obtenus en combinant les zones I et II ainsi que les zones III et IV

Ages	% + à 0,01 (0,01 mgm.	% + à et 1 mgm. seulement
0- 5	15,2	4,3
5-10	30,2	11,5
10-15	50,4	21,8
15-20	70,4	33,2
20-25	78,2	44,3
25-30	81,8	53,8
30-35	83,6	59
35-40	85,6	63,4
40-45	89	68,3
45-50	89,5	63,3
50-55	86,5	68,9
55-60	89	69,5
60-65	87,5	64,8

Tableau V. — Aronson. Communautés rurales du sud des Etats-Unis (12.028 sujets).

Ages	% + à 0,01 et 1 mgm.
0- 5	71,6
5-10	82,3
10-15	87,5
15-20	96,5
20-30	98,3
30-40	100
40-50	100
50-80	100

Tableau VI. — Mc Phedran et Opie. Philadelphie. Sujets en contact avec tuberculeux bacillifères avérés. (1.025 sujets).

*
**

Nous avons reproduit les résultats américains dans les tableaux n° 3 à 6.

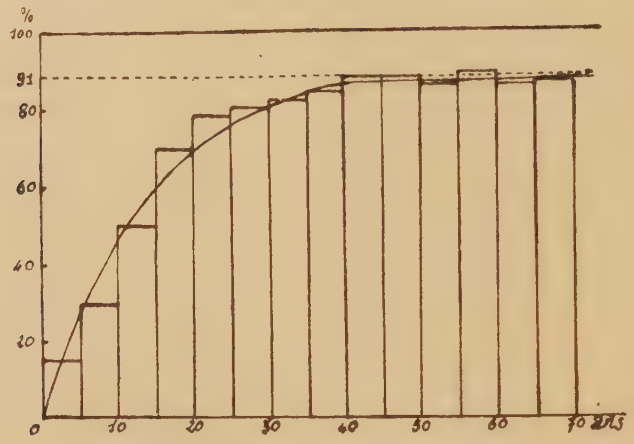


Figure 11. — Aronson. Sujets sensibles à 0,01 et 1 mgm. de tuberculine. Courbe théorique adaptée aux résultats expérimentaux

*
**

Lorsque l'on examine les histogrammes qui représentent graphiquement les tableaux statistiques, on constate que la proportion des sujets sensibles à la tuberculine — qu'il s'agisse des sujets sensibles à la seule épreuve au 1 100e de mgm. ou des sujets sensibles aux deux épreuves combinées — croit d'abord assez rapidement; puis à partir de vingt-trente ans et cela jusqu'à soixante ans on observe un plateau : pendant tous ces âges la proportion des sujets réagissants oscillent autour d'une valeur moyenne inférieure à l'unité (figure 11). Ce fait nous suggère qu'il est possible qu'il existe une asymptote d'ordonnée inférieure à 1. La fonction serait :

$$y = q\,(1 - e^{-at}) \quad (1)$$

dans laquelle q représente l'ordonnée de l'asymptote. Il s'agit d'en vérifier l'existence.

Si nous portons sur un graphique en ordonnées logarithmiques les valeurs expérimentales de la proportion des sujets non-réagissants, comme nous l'avons fait précédemment, on constate

que l'on n'obtient plus de distribution rectiligne mais une courbe à concavité positive (figure 12). Il faut donc trouver un autre procédé. La fonction (1) peut s'écrire :

$$W = \frac{q - y}{q} = e^{-at} \quad (2)$$

Or nous savons que les logarithmes de la nouvelle fonction W que nous venons d'obtenir se distribuent selon une droite. Pour vérifier l'existence de la fonction (2) il suffit donc de connaître la valeur de q. Cette valeur est assez longue à déterminer; on opère par tâtonnements, en essayant successivement les valeurs qui semblent les plus probables jusqu'à ce que l'on obtienne un alignement satisfaisant des logarithmes. Lorsqu'on est arrivé à ce résultat il est aisé de calculer la valeur de a en suivant la méthode que nous avons indiquée précédemment; nous n'y reviendrons pas. Cependant il ne nous paraît pas inutile de faire deux remarques : 1°) pour conduire ces calculs on ne tient pas compte de la proportion des sujets non-réagissants; *y* désigne ici comme d'habitude la proportion des sujets sensibles; 2°) il se peut que l'asymptote qui donne les meilleurs résultats passe au travers des valeurs expérimentales les plus fortes, certaines de celles-ci demeurant au-dessus d'elles. Cette éventualité apparaît sur les deux graphiques que nous reproduisons (figures 11 et 13). Ce fait est sans importance; il faut d'ailleurs bien avoir présent à l'esprit que les valeurs que nous trouverons ne sont que des valeurs moyennes et si l'expérience montre que l'ordonnée de l'asymptote est égale à 0,976, on peut dire sans erreur importante que cette ordonnée est égale à environ 98 % (statistique de WELLS et SMITH, Kingston, zone I).

En suivant la méthode que nous indiquons ici on vérifie aisément que dans les statistiques américaines la proportion des sujets sensibles à la tuberculine varie selon la fonction :

$$y = q\,(1 - e^{-at})$$

Nous avons adapté l'une de ces courbes au graphique de la figure 11 qui représente les résultats obtenus par ARONSON avec les deux épreuves combinées; nous en représentons deux autres

sur la figure 13. Ces graphiques montrent que l'ajustement aux valeurs expérimentales est très bon. Toutefois, sauf pour la statistique d'ARONSON, cela n'est vrai que jusqu'à la soixantaine; passé cet âge on observe une chute brutale de la proportion des sujets réagissants; ce phénomène est surtout marqué avec la seule épreuve au 1/100e de mgm. (figure 13).

Nous avons réuni dans le tableau 7 (chapitre IV) pour chacune des statistiques que nous avons étudiées les valeurs de a et de (1-q) afférentes à la seule épreuve au 1/100e de mgm. d'une part et aux deux épreuves combinées d'autre part (0,01 — 1 mgm.).

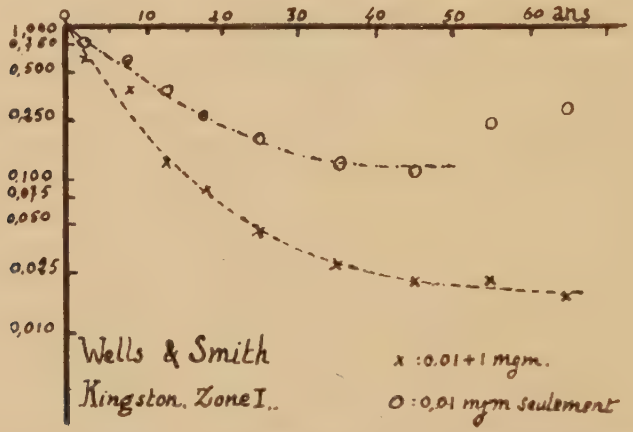


Figure 12. — Graphique semi-logarithmique. Les points expérimentaux afférents à chacune des deux épreuves dessinent une courbe à cnocavité positive

Ce que nous avons dit au chapitre précédent nous dispense de nous étendre longuement sur la signification de l'asymptote d'ordonnée inférieure à l'unité. Répétons simplement que seule la $q^{ième}$ partie de la population acquerra une sensibilité susceptible d'être décelée par une dose donnée de tuberculine, la $(1 — q^{ième})$ partie échappant aux investigations. Cette dernière partie comme cela apparaît nettement sur la figure 13 est d'autant plus forte que la méthode de tuberculination a été moins énergique; elle se compose de sujets contaminés qui ne réagissent pas, soit qu'ils aient perdu leur sensibilité soit qu'ils aient

été incapables d'acquérir une sensibilité suffisante pour donner une réponse positive avec les doses de tuberculine utilisées. Il n'est pas possible de déterminer dans la quantité (1 — q) la part qui revient aux sujets dont les réactions demeurent constamment nulles. Mais cette part, même dans les cas où les investigations sont complétées par une épreuve au milligramme, n'est certainement jamais nulle quoique pratiquement elle puisse être parfois négligeable.

Les statistiques américaines nous montrent donc que l'accroissement en fonction de l'âge, de la proportion des sujets réa-

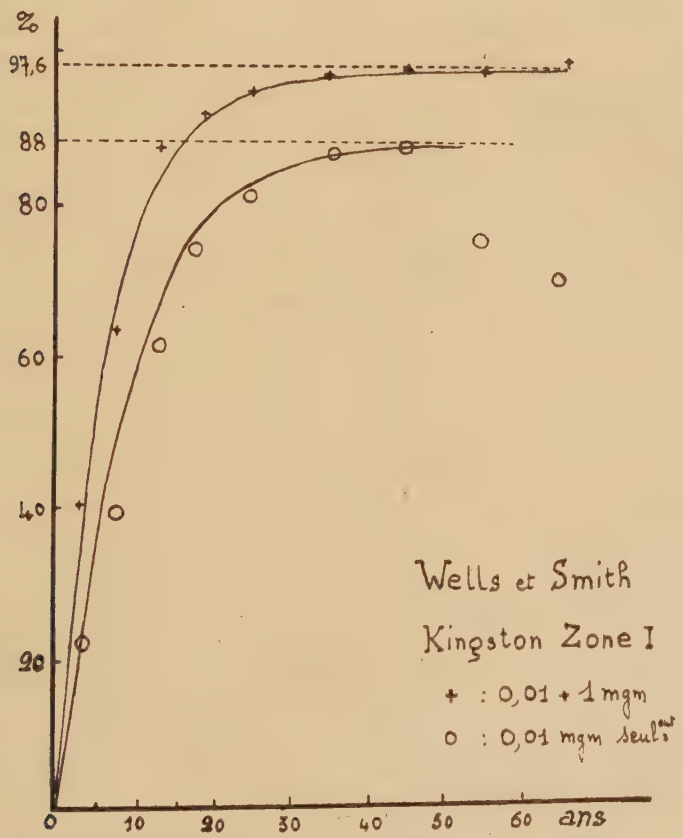


Figure 13. — Courbes théoriques correspondant au graphique semi-logarithmique n° 12. On notera la bonne distribution des points expérimentaux représentés par O et par x

gissant à une épreuve tuberculinique donnée, obéit à la plus simple des fonctions, soit $y = q(1 - e^{-at})$, que la théorie nous avait permis d'envisager. Cette fonction implique que le phénomène de la sensibilisation n'intéresse qu'une fraction de la population envisagée, alors que les sujets qui la composent sont, en moyenne, également exposés à la contamination, pendant tout le cours de leur existence.

Mais la consécration que ces statistiques apportent à nos conceptions théoriques ne signifie nullement que celles-ci soient absolument suffisantes pour expliquer complètement l'existence de l'asymptote d'ordonnée inférieure à l'unité. Il est en effet permis de se demander si parmi les sujets qui entrent dans la quantité $(1 - q)$ il n'en est pas quelques-uns qui demeurent insensibles simplement parce que des circonstances géographiques particulières leur permettent de ne pas se contaminer. L'hypothèse d'une telle éventualité pourrait être avancée, notamment, dans le cas des populations étudiées par ARONSON; on peut en effet supposer que parmi ces communautés qui vivent dans l'immense plaine du sud des Etats-Unis, il en est qui se trouvent, de par les conditions géographiques, complètement isolées de toute source de contamination. Mais pour que les sujets qui les composent échappent ainsi systématiquement à la contamination pendant toute la durée de leur existence, il faut admettre qu'ils ont des habitudes casanières aussi remarquables que peu vraisemblables. Ajoutons que dans le travail d'ARONSON, qui donne cependant de remarquables précisions démographiques, on ne trouve aucune allusion à un tel fait. Il ne faudrait d'ailleurs pas croire que le facteur géographique ne joue absolument aucun rôle. En effet, de telles communautés, sans être complètement à l'abri de la contamination, jouissent cependant d'une protection relative et de ce fait subissent une action infectante affaiblie. Elles se sensibiliseront donc plus lentement et moins complètement que le reste de la population considérée et il est probable qu'on observera chez elles, avec une plus grande fréquence qu'ailleurs, des réactions instables et des réactions nulles. Dans ce cas particulier, plutôt que de parler de sujets vierges de toute atteinte bacillaire, il serait donc préférable de parler de sujets faiblement contaminés,

« sous infectés » en quelque sorte. L'existence de tels sujets est beaucoup plus difficile à concevoir dans une ville telle que Kingston où le facteur géographique a une action, sinon nulle, du moins certainement très atténuée, et dans tous les cas beaucoup plus uniforme. Enfin, elle est tout à fait invraisemblable dans la statistique de Mac PHEDRAN et OPIE, puisque celle-ci ne concerne, rappelons-le, que des sujets qui sont *sûrement* en contact avec des tuberculeux bacillifères. En somme, le facteur géographique ne paraît être réellement important, que dans des cas bien particuliers; mais même dans ces cas, il ne semble pas qu'il ait pour effet — sauf exceptions toujours possibles — de protéger, au sens absolu du mot, les sujets contre la contamination, mais seulement d'amortir l'action de celle-ci.

En résumé, la quantité (1 — q) traduit l'existence d'un facteur individuel s'opposant à l'apparition de la sensibilité tuberculinique. Quant aux circonstances géographiques, leur rôle ne consiste pas à protéger absolument de toute contamination tuberculeuse les sujets qui en bénéficient, mais simplement à amortir l'action de cette contamination permettant ainsi au facteur individuel, de manifester ses effets plus aisément et plus fréquemment.

Chapitre IV

ETUDE DES COEFFICIENTS
CONSIDERATIONS SUR LES METHODES DE DEPISTAGE PAR LES EPREUVES TUBERCULINIQUES

L'ignorance de la valeur qu'il est possible d'attribuer au pouvoir infectant dans chacune des collectivités analysées par les auteurs américains rend évidemment assez difficile d'étudier ce que deviennent les diverses constantes que nous avons rencontrées, lorsque ce pouvoir infectant varie. Mais nous pensons qu'il est possible de tourner la difficulté en remplaçant ce pouvoir infectant inconnu par la valeur de a afférente aux deux épreuves combinées. Nous désignerons cette valeur par a_2.

Une telle substitution est-elle légitime ? Ainsi que nous l'avons déjà dit une collectivité se contamine d'autant plus rapidement que le pouvoir infectant auquel elle est soumise est plus élevé et par conséquent elle se sensibilise également plus vite. Si, comme nous l'avons montré précédemment a ne peut-être, au sens absolu du mot, assimilé au pouvoir infectant, du moins il traduit fidèlement croyons-nous, les fluctuations de ce dernier; il y a certainement une corrélation étroite entre ces deux quantités. Ce que nous disons-là a une portée très générale et est vrai de tout coefficient a, quelle que soit la méthode de tuberculination utilisée, à condition évidemment que l'enquête ait été conduite consciencieusement.

Nous avions le choix entre la valeur de a afférente aux deux épreuves combinées, soit a_2, et la valeur afférente à la seule épreuve au 1/100e de mgm., soit a_1. Nous avons choisi la pre-

mière de ces deux valeurs parce que sa valeur est plus forte, et donc plus proche de celle du pouvoir infectant. Remarquons que l'indice de corrélation entre a_1 et a_2 est :

$$r = + 0{,}925$$

ce qui traduit une corrélation très étroite. Le signe + affecté à ce coefficient indique simplement que ces deux quantités varient dans le même sens.

Dans le tableau 7 nous avons reproduit les différentes constantes que nous avons vues au chapitre précédent et qui se rapportent soit aux deux épreuves combinées soit à la seule épreuve au 1/100e de mgm.; nous avons également indiqué les différences $(a_2 - a_1)$ et $(1 - q_1) - (1 - q_2)$, c'est-à-dire la différence $(q_2 - q_1)$. Dans ce tableau les statistiques sont classées dans l'ordre des valeurs décroissantes de a_2.

Les quantités $(1 - q_1)$, $(1 - q_2)$ et $(q_2 - q_1)$ présentent d'assez fortes oscillations; celles-ci sont moins accusées pour

	Résultats afférents aux deux épreuves combinées : 0,01 + 1 mgm.		Résultats afférents à la première épreuve seulement : 0,01 mgm.		a_2-a_1	$(1-q_1)-(1-q_2)$ ou q_2-q_1
	a_2 (en %)	$(1-q_2)$ (en %)	a_1 (en %)	$(1-q_1)$ (en %)		
Mc Phedran et Opie	21	0,6	?	?	?	?
Wells et Smith — Zone I	15	2,4	11	12	4	9,6
Wells et Smith — Zone I et II	12,8	2	9,4	14,7	3,4	12,7
Wells et Smith — Zone III	11	2,8	9	10	2	7,2
Wells et Smith — Zone II	10	1	9	15	1	14
Wells et Smith — Zone III et IV	10	1,7	8	7,5	2	5,8
Arconson	7	9	4,5	31	2,5	22

Tableau VII. — Dans ce tableau, nous indiquons les valeurs de a et de (1-q), rapportées à 100 pour chacune des statistiques que nous avons étudiées. Suivant qu'il s'agit des résultats provenant des deux épreuves combinées ou de la première épreuve à 1/100e de mgm., nous avons désigné ces valeurs respectivement par a_2 et $(1-q_2)$ et par a_1 et $(1-q_1)$. Enfin, nous avons classé les valeurs de a_2 par grandeurs décroissantes; tout le reste s'ensuit.

($a_2 - a_1$). Malgré ces fluctuations les trois premières différences tendent manifestement à croître lorsque a_2 décroît, alors que ($a_2 - a_1$) décroît. C'est d'ailleurs ce qu'indique le coefficient de corrélation entre a_2 et ces diverses quantités :

— coefficient de corrélation entre :

a_2 et $(1 - q_2)$ $\quad r = -0{,}602$
a_2 et $(1 - q_1)$ $\quad r = -0{,}608$
a_2 et $(q_2 - q_1)$ $\quad r = -0{,}621$
a_2 et $(a_2 - a_1)$ $\quad r = +0{,}651$

Sans être très élevés, ces coefficients de corrélation sont cependant significatifs. Il faut d'ailleurs tenir compte du fait que nous n'avons opéré que sur un très petit nombre de valeurs. Quelle est la signification de ces résultats ?

Nous avons remarqué précédemment que la proportion des sujets incapables de réagir est d'autant plus forte que la méthode d'investigation a été moins énergique; mais le fait que la quantité $(1 - q_1) - (1 - q_2)$ augmente lorsque a_2 décroît c'est-à-dire lorsque le pouvoir infectant s'affaiblit, indique que cette proportion s'accroît plus vite avec une méthode peu active qu'avec une méthode très active; autrement dit une méthode de tuberculination peu efficace voit son efficacité décroître plus rapidement que l'efficacité d'une méthode très sensible lorsque le pouvoir infectant s'affaiblit.

Les différences $(1 - q_1)$ et $(1 - q_2)$ qui représentent respectivement la proportion des sujets qui échappent aux investigations exécutées soit avec la seule dose de $1/100^e$ de mgm. de tuberculine, soit avec les deux doses combinées, croissent lorsque a_2 décroît. Cela signifie que la proportion des sujets contaminés, mais qui sont incapables de présenter une réaction positive avec une épreuve tuberculinique donnée, s'accroît lorsque le pouvoir infectant s'affaiblit. Ce fait vérifie l'hypothèse que nous avons faite précédemment, à savoir qu'une collectivité se sensibilise d'autant plus complètement que le pouvoir infectant est plus élevé. Sur la figure 9 (cf. deuxième partie, chapitre I) l'abscisse de l'axe vertical MM' est donc fonction de la valeur du pouvoir infectant; il est d'autant plus à gauche que le pouvoir infectant est plus faible, ce qui signifie que le phénomène de la

sensibilisation intéressera des sujets dont l'aptitude réactionnelle va croissant. Cette variabilité, en fonction du pouvoir infectant, de la proportion des sujets qui échappent à la sensibilisation ne peut s'expliquer qu'en invoquant les réinfections. En effet, ainsi que l'a montré Bruno LANGE, lors de l'infection tuberculeuse humaine il ne pénètre dans l'organisme, quelles que soient les conditions d'infectiosité du milieu, qu'une dose toujours minime de bacilles tuberculeux; en conséquence, si dans l'existence, il n'y avait d'efficace que la première absorption bacillaire, la variation du pouvoir infectant ne devrait affecter que la vitesse de sensibilisation des collectivités et non la fraction de la population intéressée par le phénomène. Or, ainsi que nous venons de le voir, il n'en est rien; le fait que suivant l'intensité du pouvoir infectant il y ait une fraction plus ou moins importante de la population qui se sensibilise oblige à admettre que dans le cours de l'existence, il y a non seulement répétition des absorptions bacillaires, mais encore que toutes ces absorptions sont efficaces; cela revient bien à dire qu'il y a réinfection.

En résumé, la quantité $(1 - q)$ est fonction de la méthode de tuberculination et du pouvoir infectant du milieu; elle est d'autant plus forte que la méthode de tuberculination a été moins énergique et que le pouvoir infectant est plus faible. Mais elle dépend aussi de l'aptitude réactionnelle moyenne de la collectivité; elle est d'autant plus forte que la collectivité présente une plus grande résistance à la sensibilisation; et ce dernier fait nous oblige à admettre que seules les réinfections peuvent expliquer les variations de cette quantité $(1 - q)$.

Il reste enfin la quantité $(a_2 - a_1)$; elle décroît avec a_2 : la vitesse de sensibilisation pour $1/100^e$ de mgm. tend donc à devenir égale à la vitesse de sensibilisation pour les deux épreuves combinées. On peut ainsi admettre que, lorsque le pouvoir infectant devient plus faible, le retard que la sensibilisation présente sur la contamination tend à se combler. Cette constatation jointe au fait qu'en cas de décroissance du pouvoir infectant la sensibilisation n'intéresse que des sujets à capacité réactionnelle de plus en plus forte, vérifie statistiquement que la durée de la période ante-allergique est d'autant plus courte que

l'aptitude réactionnelle des sujets est plus forte. Nous étions arrivé à une conclusion analogue en examinant les faits expérimentaux rapportés par KELLER et KAMPMEIER et par LONG.

*
**

Les statistiques américaines nous ont permis de constater que le dépistage de la contamination tuberculeuse au moyen des épreuves tuberculiniques était entaché de deux erreurs par défaut : d'une part il existe toujours une certaine proportion de sujets qui échappe systématiquement à nos investigations et d'autre part nous ne découvrons les sujets contaminés et aptes à se sensibiliser qu'avec un certain retard. Alors qu'il est possible de déterminer la première de ces erreurs avec une assez bonne approximation, il est à peu près impossible de se faire une idée de l'ordre de grandeur de la seconde. Ces erreurs sont d'ailleurs d'importance très inégale; la plus sérieuse est certainement celle qui résulte de l'incapacité de certains sujets à se sensibiliser, puisque nous les ignorerons toujours; toutefois du point de vue pratique il importerait de savoir si l'aptitude à se sensibiliser se superpose exactement à l'aptitude à devenir malade, car s'il en était ainsi les conséquences de cette erreur seraient minimisées. En mettant les choses au mieux il est d'ailleurs douteux que la superposition soit absolue, car si l'incapacité à réagir positivement à la tuberculine dépend du comportement individuel à l'égard du bacille, elle dépend sans doute aussi du comportement vis-à-vis de la tuberculine elle-même; de plus nous avons vu qu'il était possible d'observer des réactions nulles chez des sujets présentant cependant une tuberculose-maladie. La seconde erreur est d'importance toute relative et n'a pour inconvénient que de nous faire connaître tardivement les sujets qui se sont contaminés.

Ces erreurs peuvent toujours être partiellement réduites en améliorant les techniques d'investigation, mais il serait illusoire de croire qu'il est possible de les éviter complètement, car ce n'est pas seulement la technique d'investigation qui est en cause, mais aussi le comportement individuel.

Enfin lorsque le pouvoir infectant s'affaiblit la proportion des sujets qui échappent à nos investigations s'accroît alors que la vitesse de sensibilisation tend à se rapprocher de la vitesse de contamination. Mais ceci ne compense pas cela et nous sommes ainsi amené à constater qu'une méthode d'investigation est d'autant moins sensible que l'infectiosité du milieu considéré est plus faible.

De plus, lorsque le pouvoir contaminant s'affaiblit, de deux méthodes d'investigations différentes, celle qui est la moins sensible verra son efficacité décroître plus vite que l'efficacité de la plus sensible.

C'est là une constatation capitale qu'il ne faut pas perdre de vue lorsque l'on veut comparer deux méthodes de tuberculination : il importe que la comparaison soit faite dans des milieux comparables et soumis à un pouvoir infectant identique.

La valeur d'une méthode d'investigation est donc quelque chose de très relatif et qui dépend non seulement de la tuberculine et de la technique de tuberculination, mais qui dépend également de l'aptitude réactionnelle moyenne de la collectivité étudiée ainsi que du pouvoir infectant auquel elle est soumise. Lorsque HELSTED rapporte que parmi les écoliers de Ronne la cuti-réaction laisse échapper environ 60 % des sujets contaminés, cela est vrai pour Ronne seulement; si cet auteur avait conduit ses expériences à Haderslev il aurait trouvé des résultats bien moins défavorables, même en admettant — ce qui est d'ailleurs probable — que la population du comté de Haderslev soit identique à celle de Ronne.

Une remarque que nous avons relevée dans un travail récent de J. HOLM et M. HOLM semble confirmer ce que nous venons de dire. Ces auteurs ont en effet constaté au Danemark que « dans les régions où la tuberculose bovine abonde et où la proportion des sujets à réaction positive est élevée, la proportion des sujets sensibles à une unité internationale de tuber-

culine (c'est-à-dire à 1/100e de mgm.) est considérablement plus élevée et l'intensité des réactions plus forte que dans les régions sans tuberculose bovine ».

Ces faits sont particulièrement intéressants à considérer car c'est probablement à eux que sont dûes les divergences d'opinion que l'on note chez les différents auteurs au sujet de la valeur relative des diverses techniques de tuberculination.

Chapitre V

LES STATISTIQUES PARISIENNES D'ORIGINE HOSPITALIERE EQUATION VRAIE DE LA COURBE DE SENSIBILISATION

Revenons maintenant aux statistiques parisiennes qui font l'objet de cette étude. Nous avons trouvé, rappelons-le, que l'équation de la courbe de sensibilisation est :

$$y = 1 - e^{-at}$$

Elle est assez différente de l'équation

$$y = q\,(1 - e^{-a't})$$

que nous indique la théorie, confirmée d'ailleurs par l'étude des statistiques américaines.

La raison de cette divergence est simple et apparaît immédiatement si l'on examine le graphique semi-logarithmique que nous avons déjà vu et que nous reproduisons encore sur la figure 14. Nous constatons en effet que jusqu'à vingt-cinq ans ou jusqu'à trente ans environ suivant que l'on considère les résultats afférents aux deux épreuves tuberculiniques combinées ou à la seule épreuve au 1/100e de mgm. les logarithmes des valeurs expérimentales de la proportion des sujets non-réagissants se distribuent selon une droite. A la vérité cela n'est d'ailleurs pas absolument exact et il est préférable de dire ceci : l'ensemble des logarithmes se distribue selon une courbe à concavité positive mais pendant les vingt ou trente premières années de la vie, la concavité de la courbe demeure suffisamment faible pour

ne pas être manifeste et tout se passe comme si, pour ces âges les logarithmes se distribuaient suivant une droite. Sur certains graphiques, cette singularité persiste jusqu'à des âges plus avancés et nous en avons rencontré où le genou de la courbe n'apparaissait qu'aux environs de la cinquantaine (1).

Les statistiques françaises ont donc porté sur des sujets trop jeunes pour que l'asymptote fasse sentir ses effets de façon évidente sur la courbe logarithmique; mais il n'en est pas moins certain qu'elle existe, bien que nous soyons incapable de la déterminer faute d'un nombre suffisant de points expérimentaux. Tout ce que nous pouvons dire c'est que dans la statistique de Mlle MIOCHE le calcul montre que l'ordonnée de cette

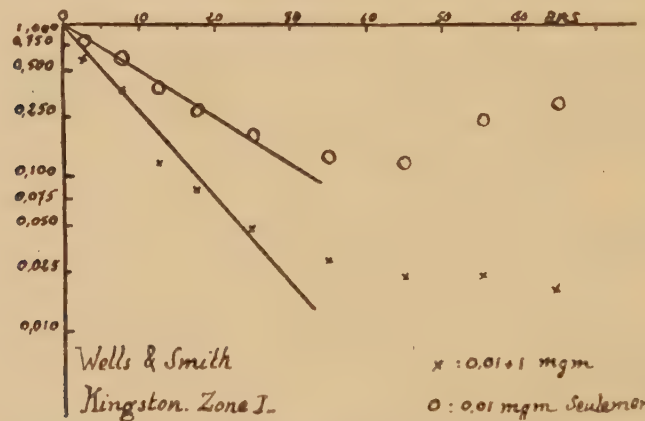


Figure 14. — Graphique semi-logarithmique. Pour les 20 ou 30 premières années d'âge, les points expérimentaux ont une distribution approximativement rectiligne

(1) Quand on examine le graphique n° 14 — et partiellement la courbe afférente aux deux épreuves combinées — on pourrait croire que les courbes que nous avons dessinées sont constituées par deux portions rectilignes qui se coupent entre 20 et 30 ans: il n'en est rien comme nous allons le voir. Si nous désignons par y la proportion des sujets réagissants et par z la proportion des sujets non réagissants, nous savons que y et z sont liés par la relation : $y + z = 1$; d'où : $z = 1 - q\ (1 - e^{-at})$. Or la courbe qui a pour équation :

$$u = \log z = \log [1 - q\ (1 - e^{-at})]$$

est en tout point comparable aux courbes expérimentales du graphique n° 14.

asymptote ne saurait être inférieure à 90 %, c'est-à-dire que seulement 10 % des sujets contaminés, au maximum, ont échappé aux investigations de cet auteur. Quant à la valeur que l'on peut attribuer à l'ordonnée de cette asymptote dans les autres statistiques, elle est très incertaine et pour bien dire ne relève que de l'imagination.

Il faut remarquer que l'existence de cette asymptote nous oblige à reconsidérer la valeur de a. En effet, si l'on ne possédait, des statistiques américaines, que la partie afférente aux vingt premières années d'âge, nous aurions ignoré l'asymptote et la courbe logarithmique se serait réduite à la partie approximativement rectiligne figurée sur le graphique n° 14. Mais alors nous aurions eu pour a des valeurs différentes, inférieures à celles que nous connaissons; c'est ainsi que pour les zones I et II de Kingston nous trouvons pour a les résultats suivants :

Sujets sensibles à :	0,01 seulement		0,01 et 1 mgm.	
	sans asymptote (0-20 ans)	avec asymptote	sans asymptote (0-20 ans)	avec asymptote
Zone II	0,08	0,11	0,12	0,15
Zone I	0,069	0,09	0,09	0,10

Tableau VIII

Ces chiffres montrent que les différences sont substantielles. Inversement si nous admettons l'existence d'une asymptote d'ordonnée égale à 90 % pour la courbe de Mlle Mioche, la valeur du coefficient a passe de 0,14 à 0,17. Remarquons en passant que ces deux chiffres indiquent que Mlle Mioche a étudié des collectivités dont le pouvoir contaminant était considérable, ce qui explique le petit nombre de sujets qui ont échappé à l'enquête conduite cependant avec la seule cuti-réaction.

Il est assez difficile de comparer les statistiques françaises aux statistiques américaines en raison des différences de méthodes de tuberculination utilisées. Nous considérerons que la cuti-

réaction est comparable à l'intradermo-réaction au 1/100e de mgm.; mais nous ignorons malheureusement les valeurs relatives des tuberculines utilisées. Aussi ce que nous allons dire impose bien des réserves.

Avec l'intradermo-réaction au 1/100e de mgm. on trouve à Kingston, pour les vingt premières années d'âge et en faisant abstraction de l'asymptote, que le coefficient a est égal à 0,08 pour la zone I et à 0,069 pour la zone II. Or nous avons deux statistiques parisiennes qui donnent des résultats comparables; nous trouvons en effet qu'aux Enfants-Malades ce coefficient pour les années 1921-1925 (en moyenne 1928) est 0,083 et qu'aux Enfants-Assistés (sujets non hospitalisés) il est de 0,064 pour les années 1933-1935. Mais si l'on se reporte au tableau 8 on voit l'importance de l'erreur qui résulte d'une part de l'emploi de la cuti-réaction et d'autre part du fait que les sujets observés sont trop jeunes.

Tous ces faits nous obligent dont à considérer que les statistiques françaises sont insuffisantes. Non seulement un nombre plus ou moins important de sujets ont échappé aux recherches, mais encore le mécanisme de la sensibilisation des collectivités est imparfaitement représenté, puisque le rôle du comportement individuel n'y apparaît point. Cette lacune est infiniment regrettable et fausse complètement l'image que nous avons du phénomène.

Pour remédier à cet état de chose il serait nécessaire, lorsqu'on entreprend une enquête de ce genre, d'analyser non seulement des sujets très jeunes mais aussi des adultes jusqu'à quarante ou cinquante ans au moins. Nous savons certes que cela n'est pas toujours très facile, mais l'expérience vaut la peine d'être tentée en raison de la richesse et de l'importance des renseignements qu'elle est susceptible de fournir.

Mais il faut aussi abandonner la cuti-réaction qui est une mauvaise réaction; elle est à peu près indéfendable. Et il est certainement plus commode de faire cette modification de nos méthodes de dépistage que d'examiner des sujets de la naissance à la cinquantaine. D'après les nombreux documents étrangers que nous avons pu consulter, il semble que la France soit

un des derniers pays où l'on emploie la cuti-réaction pour faire une enquête tuberculinique de quelque importance; l'intradermo-réaction est employée partout et il n'y a aucune raison pour que, ce qui est possible ailleurs, ne le soit pas chez nous.

Signalons cependant que quelques rares auteurs sont d'une opinion différente.

Nobécourt et Briskas dans les commentaires qui accompagnent leurs tableaux statistiques écrivent ce qui suit : « Assez souvent si la cuti-réaction est négative on fait des intradermo-réactions, que certains auteurs estiment plus sensibles; elles modifient très rarement les résultats ». De leur côté, Cayla et Maclouf, dans un article récent soutiennent que la cuti-réaction est suffisante pour dépister la plus grande partie des sujets contaminés.

Ce sont là des opinions qui sont différentes de celles de la majorité des auteurs qui se sont occupés de ces problèmes. Il est malheureusement difficile de les critiquer pour la raison simple que la remarque des premiers et l'article des seconds possèdent une telle imprécision qu'ils échappent à toute critique.

Mais en présence de ces résultats, il est possible de nous objecter qu'il n'était peut-être pas très indiqué de prendre ces statistiques pour sujet d'étude et qu'il eut mieux valu les considérer comme nulles et non avenues. Mais une telle opinion serait excessive. Ces travaux sont l'œuvre d'auteurs dont la réputation et le mérite scientifique ne sont mis en doute par personne; il valait donc la peine de les étudier et de montrer avec précision pourquoi elles sont insuffisantes. De plus, malgré leurs défauts elles possèdent une valeur comparative indéniable les unes par rapport aux autres et, si elles ne nous indiquent que d'une façon très insuffisante la valeur de l'index tuberculinique pour chacune des périodes qu'elles envisagent, elles nous permettent du moins de nous rendre compte de son évolution depuis 1911, comme nous le verrons ultérieurement. Et ce n'est pas là leur moindre intérêt, puisqu'elles nous apporteront ainsi des renseignements sur le destin de l'infection tuberculeuse.

Chapitre VI

EXAMEN DES TRAVAUX STATISTIQUES AMERICAINS — TAUX ET PROBABILITES DE SENSIBILISATION — TAUX ET PROBABILITE DE CONTAMINATION

Il est bien évident que ce que nous avons dit au sujet de la fonction simple que nous avons établie au début de ce travail, (cf. première partie, chapitre IV), ne s'applique plus à la fonction $y = q(1 - e^{-at})$ que nous avons obtenue en dernière analyse et qui traduit le phénomène de la sensibilisation aussi bien dans certaines collectivités américaines, que dans les collectivités enfantines observées dans les hôpitaux parisiens.

Il s'agit donc maintenant d'étudier la signification mathématique de cette dernière fonction; mais auparavant, nous examinerons ce que nous croyons être l'opinion des auteurs américains à ce sujet.

Mac Phedran et Opie ainsi que Wells et Smith ont ajusté à leurs résultats des courbes qu'ils appellent « courbes catalytiques ». Mais ils n'indiquent pas la méthode qui leur a permis de les calculer. Toutefois, le nom même de courbes catalytiques et l'allure de ces courbes sur les graphiques qui accompagnent le texte de ces auteurs, indiquent suffisamment qu'il ne s'agit que d'exponentielles de la forme $y = q(1 - e^{-at})$. A leur sujet, Mac Phedran et Opie, écrivent simplement ceci :

« (Il est possible) de connaître le taux d'acquisition en adaptant une courbe catalytique aux chiffres représentant l'incidence selon l'âge, de l'infection considérée. Muench a émis l'hypothèse que l'épreuve tuberculinique peut être utilisée pour déter-

miner le taux d'infection tuberculeuse si on fait la part du nombre de ceux qui, du fait de la guérison de l'infection, perdent dans l'unité de temps la sensibilité à la tuberculine, le taux de perte étant désigné par le terme « taux de réversion ». En établissant la courbe catalytique qui s'adapte aux données utilisables, concernant l'incidence des réactions tuberculiniques selon l'âge, on en déduit les taux d'infection et de réversion ».

Il ne nous a malheureusement pas été possible de consulter les travaux de MUENCH. Aussi, nous en sommes réduit à des hypothèses sur la façon dont les auteurs calculent le taux d'infection et le taux de réversion. Cependant, il semble possible d'affirmer que le taux d'infection n'est autre que le coefficient a. Les calculs que nous avons effectués sur ces statistiques nous ont donné pour a une valeur comparable à celle que les auteurs américains donnent à leur taux d'infection. Mais dans ces conditions le taux de réversion ne peut être donné que par l'asymptote et serait égal à (1 — q) puisque les auteurs le donnent comme constant et que a et q sont les seules constantes de la fonction (1)

$$y = q\,(1 - e^{-at})$$

Pour l'expression (1 — q) nous avons trouvé des valeurs qui paraissent légèrement plus fortes que celles données par les américains, mais cela, n'a pas une très grande signification et n'est pas en contradiction avec ce que nous venons de dire. La détermination de l'asymptote s'effectuant par tâtonnements, il subsiste toujours un certain degré d'incertitude. Nous avons indiqué les valeurs qui paraissent donner le meilleur ajustement; mais si l'on donne à la quantité (1 — q) la valeur du taux de réversion des auteurs américains, on obtient encore des résultats très convenables. Les différences ne sont donc, au fond, qu'une question d'appréciation personnelle. On peut certes nous objecter que les différences sont relativement fortes, mais il

---

(1) e Excepté. Mais il ne saurait être question évidemment de prendre e comme taux de réversion !

faut remarquer que l'on opère sur des quantités très petites et que dans ces conditions la moindre variation prend tout de suite des proportions considérables.

Ajoutons que l'examen attentif des graphiques contenus dans les travaux originaux et représentant ces courbes catalytiques montrent bien une asymptote d'ordonnée inférieure à un. Mais ces graphiques sont trop minuscules pour pouvoir mesurer sa valeur et la comparer avec celle du taux de réversion indiquée par ces auteurs.

Que ces conceptions soient ou non celles des auteurs, elles n'en appellent pas moins deux critiques.

1°) La proportion des sujets qui présentent le phénomène de réversion est bien comprise en partie dans la quantité (1 — q), mais en partie seulement; nous avons vu en effet que ce phénomène influe non seulement sur la valeur de l'asymptote, mais aussi sur la valeur de a. Nous avons également montré que la quantité dont il est question ici comprend aussi les sujets qui sont incapables de se sensibiliser. Il est certes possible d'objecter que peut être de tels sujets n'existent pas réllement et qu'à un moment quelconque ils ont pu présenter une réaction positive mais passagère, qui de ce fait est passée inaperçue. mais nous ferons remarquer que, si dans les observations que nous avons rapportées, rien ne permet de rejeter formellement une semblable hypothèse rien ne permet non plus de la soutenir. C'est pourquoi, nous retranchant derrière le raisonnement que nous avons fait précédemment (deuxième partie, chapitre I), et qui invoque la continuité habituellement observée dans les phénomènes naturels, nous croyons prudent d'admettre jusqu'à plus ample informé, la réalité des cas d'incapacité réactionnelle totale.

Dans ces conditions, identifier la quantité (1 — q) avec le seul taux de réversion nous paraît par trop restreindre sa signification.

2°) L'argument de la fonction ne saurait en aucun cas être assimilé au taux d'infection. Pour assimiler a au taux d'infection, il faudrait tenir le raisonnement suivant : la quantité (1 — q) représentant la proportion des sujets qui, bien que con-

taminés, ne se sensibilisent pas, n'est donc pas autre chose que l'erreur dûe à la méthode d'investigation; en conséquence, il suffit de faire q = à 1 pour supprimer cette erreur et obtenir l'équation de la courbe de contamination qui serait alors

$$C = 1 - e^{-at}$$

Or, une telle conception n'est pas absolument conforme à la réalité. Nous avons en effet montré dans le chapitre II, de cette seconde partie, que la courbe de contamination était très vraisemblablement de la forme $C = 1 - e^{-Kt}$ mais que K, qui est alors le taux de contamination est toujours plus grand que a. Toutefois, et nous y reviendrons tout à l'heure, il ne faudrait pas déduire de cela qu'assimiler a au taux de contamination, constitue une erreur très grave.

Mais ici, ne peut-on pas nous accuser de jouer sur les mots et nous reprocher d'attacher un sens trop absolu au terme « taux d'infection » que nous trouvons dans les textes américains ? Se reportant à ce que nous écrivons dans le chapitre IV de notre « Etude de Mathématique » on peut en effet penser que a représente le taux de sensibilisation et qu'il n'y a simplement qu'un abus de langage de la part des auteurs américains. Or, ce qui était vrai avec la fonction simple que nous avions alors établie ne l'est plus maintenant. Et admettre que nos auteurs ont confondu « taux d'infection » et « taux de sensibilisation » ce serait les accuser non seulement d'un abus de langage mais d'une erreur grossière qu'on peut affirmer en toute certitude qu'ils n'ont certainement pas commise.

En effet, dans le cas de la fonction $y = q(1 - e^{-at})$ le taux de sensibilisation n'étant plus constant, ne peut être égal à a.

Désignons par T le taux de sensibilisation; d'après ce que nous avions dit alors :

$$T = \frac{-dz/dt}{z} = a$$

z représentant la proportion des sujets réagissants et étant égal à : $z = e^{-at}$. Mais maintenant, d'après la relation déjà vue $y + z = 1$, nous avons :

$$z = 1 - q\,(1 - e^{-at})$$

$$\text{d'où : } T = \frac{-dz/dt}{z} = \frac{aqe^{-at}}{1-q\,(1-e^{-at})}$$

Le taux de sensibilisation est donc une fonction complexe de l'âge; c'est une fonction décroissante. Lorsque t est nul, le taux de sensibilisation T est égal au produit aq; puis il décroît et tend vers zéro. La courbe représentant cette fonction est une courbe à concavité positive qui admet l'abscisse pour asymptote.

Mais il résulte alors de ce fait que la probabilité de sensibilisation n'est pas constante : la chance que possède un individu de se sensibiliser va en décroissant. En reprenant, en la modifiant légèrement, la formule dont nous nous sommes déjà servi, nous pouvons dire qu'un sujet a plus de chance d'être sensible à la tuberculine avant vingt ans qu'avant dix ans; mais s'il n'est pas sensibilisé à dix ans, ses chances de l'être entre dix et vingt ans sont inférieures à ce qu'elles étaient entre zéro et dix ans. Cela signifie d'ailleurs que les chances de sensibilisation ne sont pas les mêmes pour tous, et confirme ainsi ce que nos hypothèses nous avaient laissé prévoir.

Le coefficient a ne jouit donc plus maintenant d'une signification aussi étendue que précédemment. Il n'est ni le taux, ni la probabilité de sensibilisation; il représente seulement, dans un certain sens, la vitesse de sensibilisation d'une collectivité déterminée. De plus, il ne saurait en toute rigueur, être assimilé au pouvoir infectant, non plus qu'au taux de contamination; cependant — et c'est là un point important — si a n'est pas le pouvoir infectant lui-même, il est fonction de ce pouvoir infectant; cela se comprend aisément : le pouvoir infectant — que suivant notre habitude nous désignerons par K — dépend en effet de la densité des contaminateurs — c'est-à-dire de la proportion des tuberculeux bacillaires vivant dans la population — et du brassage que subissent ces contaminateurs; il dépend également de la densité de la population considérée — nombre de sujets par unité de surface — et du brassage auquel elle est soumise. Or a est, lui aussi, fonction de ces mêmes éléments à un facteur correctif près, nécessité notamment par l'interven-

tion du comportement individuel dans le phénomène de la sensibilisation. Comme tel, a peut être considéré comme le reflet du pouvoir infectant, mais le reflet affaibli, qui d'ailleurs en traduit fidèlement les fluctuations ainsi que nous l'avons admis précédemment.

Nous voyons donc ainsi, que dans une certaine mesure, on peut admettre que a représente le taux de contamination mais en posant comme réserve qu'il ne le représente qu'avec une certaine erreur par défaut — erreur dont il est malheureusement impossible dans l'état actuel de notre documentation, de déterminer l'ordre de grandeur. Il n'est donc pas foncièrement grave de prendre a pour taux de contamination et ce que l'on peut reprocher aux auteurs américains, c'est de l'avoir fait sans poser la réserve que nous venons d'indiquer.

Chapitre VII

CARACTERISTIQUE TUBERCULINIQUE ET CARACTERISTIQUE D'INERTIE REACTIONNELLE

Pour exprimer l'accroissement de la proportion des réactions tuberculiniques positives dans une population donnée nous sommes en possession d'une fonction relativement simple qui ne comporte que deux paramètres, a et q; elle est entièrement déterminée dès que l'on connaît la valeur de ceux-ci. Cela revient à dire que l'on peut définir complètement le phénomène de la sensibilisation au moyen des deux quantités a et q; mais on peut remplacer sans inconvénient q par (1 — q) qui ici, est plus intéressant et définir aussi bien le phénomène que nous étudions au moyen de a et de (1 — q). Ces quantités, que nous avons définies l'une et l'autre mathématiquement, à partir de considérations statistiques sur la courbe de sensibilisation possèdent une signification extrêmement précise qui leur confère les propriétés de véritables *caractéristiques* de la réactivité tuberculinique d'une collectivité. Nous appellerons a la *caractéristique tuberculinique* et (1 — q) la *caractéristique d'inertie réactionnelle.*

1°. — *La caractéristique tuberculinique.* — Cette caractéristique tuberculinique représente, du point de vue médical, le seul qui compte ici, la vitesse de sensibilisation d'une collectivité; de plus, elle représente, mais avec une certaine erreur près par défaut, tout aussi bien la probabilité individuelle de contamination, au cours de l'unité de temps (l'année dans cette étude), le taux annuel de contamination ou encore le pouvoir infectant d'un milieu donné.

2°. — *La caractéristique d'inertie réactionnelle.* — C'est, avons-nous dit, la quantité (1 — q). Cette caractéristique représente du point de vue médical, la proportion des sujets qui, bien que contaminés, sont insensibles à la tuberculine, soit qu'ils aient perdu leur sensibilité, soit qu'ils aient été incapables de l'acquérir.

Elle complète et précise la signification de la caractéristique tuberculinique. Il n'est pas impossible que cette caractéristique soit fonction d'un facteur d'ordre racial. Ce n'est là, il est vrai, qu'une hypothèse mais qui pourrait expliquer, du moins en partie, les fluctuations considérables que présentent la quantité (1 — q) dans les statistiques américaines (cf. tableau 7, chapitre IV) si l'on se souvient que ces statistiques concernent des populations assez disparates au point de vue racial.

*
**

Ces deux caractéristiques présentent l'une et l'autre un grand intérêt.

La caractéristique d'inertie réactionnelle permet en effet de se rendre compte d'une façon relativement précise, de l'influence du terrain en matière d'infection tuberculeuse. Mais il s'agit d'un intérêt surtout théorique. Du point de vue pratique, il faut le reconnaître, son intérêt est beaucoup plus limité, en raison des difficultés matérielles considérables que l'on rencontre pour la faire apparaître; il est en effet très malaisé de réunir un nombre suffisant de sujets âgés de zéro à cinquante ans. Toutefois, et ce point mérite d'être signalé en raison de son importance, l'existence de cette caractéristique doit être connue car elle nous montre que nos méthodes de dépistage par les épreuves tuberculiniques ont une efficacité limitée parce qu'elles sont grevées d'une erreur systématique qui n'est pas complètement réductible et qui, dans certains cas, peut être loin d'être négligeable.

Quoi qu'il en soit, dans la pratique courante, cette caractéristique d'inertie réactionnelle peut être laissée de côté et l'on peut alors se contenter de la seule caractéristique tuberculini-

que, c'est-à-dire de a, qu'il est toujours facile de calculer à condition évidemment, que l'on possède des données qui soient statistiquement correctes.

La caractéristique tuberculinique permet de définir sans difficultés, l'infectiosité d'un milieu; de plus, et ce fait est intéressant du point de vue pratique, elle permet de comparer aisément deux collectivités. Comme telle elle est supérieure à l'index tuberculinique qu'on a accoutumé d'utiliser et elle mérite de le remplacer dans la pratique courante.

L'index tuberculinique pour un âge donné est représenté par la proportion des sujets de cet âge qui, dans une collectivité, réagissent à la tuberculine; ce n'est pas autre chose que l'ordonnée de la courbe donnant la proportion des sujets sensibilisés en fonction de l'âge de ces sujets. Outre que cet index ne posssède pas une signification particulièrement intéressante, il présente l'inconvénient d'être essentiellement variable avec l'âge. Il en résulte que pour caractériser une population, c'est-à-dire un ensemble de sujets d'âges différents, il nous faut considérer successivement les index afférents à chaque âge. Ce fait est susceptible d'introduire des difficultés et même des incertitudes lorsqu'il s'agit de comparer statistiquement deux populations.

Pour bien comprendre les raisons de ces difficultés et de ces incertitudes, il suffit d'examiner les graphiques expérimentaux : les courbes en sont capricieuses et il arrive parfois qu'elles se coupent. C'est ainsi, pour prendre un exemple, que la courbe de Mlle Mioche, (1914-1918) chevauche la courbe de Lesné (1924-1926) entre six et huit ans. On se rend bien compte, que, dans l'ensemble, l'index tuberculinique de 1924-1926 est inférieur à celui des années 1914-1918, mais pour l'affirmer il faut éliminer, arbitrairement, ces points gênants.

Pour simplifier, et afin d'éviter ces difficultés, on a tenté d'indiquer le pourcentage moyen des cuti-réactions positives pour l'intervalle d'âge envisagé. Mais pour que ce chiffre soit valable, il faut, d'une part, établir une moyenne pondérée, ce que les auteurs ne font jamais, et d'autre part, comparer des intervalles d'âges identiques. Or, pour peu que les auteurs aient

envisagé des intervalles assez différents, par exemple trois à douze ans pour l'un, et sept à seize ans pour l'autre, on constate que l'intervalle commun aux deux statistiques sur lequel peut porter la comparaison est faible; dans notre exemple il n'est que de cinq années.

La caractéristique tuberculinique que nous venons de définir, n'étant pas fonction de l'âge, est beaucoup plus souple et permet d'éviter très simplement ces difficultés.

Il faut remarquer que l'usage de a peut être très général et qu'il n'est pas obligatoirement réservé aux seules statistiques concernant des sujets âgés de zéro à cinquante ans au moins, et qui très certainement, demeureront l'exception. On peut en effet le déterminer, comme nous l'avons fait au début de ce travail, sur des statistiques n'envisageant que des sujets de moins de vingt ou vingt-cinq ans. Dans ces cas particuliers, qui sont les plus fréquents, à condition de bien se rappeler que l'on n'a qu'une image atténuée du phénomène de sensibilisation parce que la valeur de a est trop faible et parce que l'on a, nécessairement, négligé la caractéristique d'inertie réactionnelle, la caractéristique tuberculinique rendra de précieux services et sera un excellent instrument de travail. Elle permettra à elle seule, de bien définir la réactivité tuberculinique d'une collectivité et rendra facile toute comparaison, à condition évidemment de ne comparer que des statistiques comparables.

En résumé, il faut donc opposer la caractéristique d'inertie réactionnelle, difficile à faire apparaître et présentant un intérêt bien particulier et très limité, à la caractéristique tuberculinique facile à établir et dont l'intérêt pratique est considérable.

TROISIÈME PARTIE

INTERPRETATION DES RESULTATS ET DESTIN DE LA TUBERCULOSE

Chapitre I

UN ESSAI D'INTERPRETATION DES RESULTATS

L'analyse des observations que nous avons rapportées précédemment ainsi que l'étude des statistiques américaines nous ont montré, contrairement à ce que semblent indiquer les travaux français, que les chances de sensibilisation n'étaient pas les mêmes pour tous. La chance qu'un sujet a de se sensibiliser est conditionnée par son aptitude réactionnelle. Le phénomène n'est donc pas absolument soumis au hasard. Le hasard joue sans doute encore son rôle, mais il s'agit en quelque sorte d'un hasard corrigé, conditionnel si l'on peut dire.

Cependant l'incidence du comportement individuel sur le phénomène de la sensibilisation est assez variable, cette variabilité étant, ainsi que nous l'avons montré, le fait de l'intensité du pouvoir infectant. C'est ainsi, par exemple, que parmi les sujets étudiés par Mac Phedran et Opie, 0,6 % seulement paraissent pouvoir s'opposer à l'apparition de la sensibilité tuberculinique; c'est là une quantité négligeable, et l'on peut considérer que pratiquement l'ensemble de la population est intéressé par le phénomène.

D'ailleurs quand on examine le graphique en ordonnées logarithmiques on constate que les points expérimentaux présentent d'emblée un alignement assez favorable qui n'est pas amélioré d'une façon bien notable lorsque l'on tient compte de l'existence de l'asymptote. Si l'existence de l'asymptote n'est pas discutable il faut aussi reconnaître qu'elle n'est pas évidente à première vue; nous ne l'avons d'ailleurs trouvée que par ce que nous

l'avons cherchée systématiquement. Son influence sur le phénomène est certainement pratiquement négligeable et l'on peut dire que dans ce cas particulier, le phénomène de la sensibilisation est à peu près régi par le hasard; cela revient à dire que la décroissance de la proportion des sujets non sensibilisés obéit à la loi exponentielle simple, c'est-à-dire à la fonction : $z = e^{-at}$.

Ce fait se retrouve dans d'autres phénomènes biologiques, notamment lorsque l'on fait agir des rayons X à doses fortes ou un antiseptique fortement concentré sur des levures. Dans ce cas les courbes de survivance que l'on obtient sont également des exponentielles simples. En première approximation ce fait s'apparente à la loi d'action de masse en chimie. Mais J.-A. Reboul a montré, à partir d'autres expériences qu'il n'y a pas lieu de développer ici (action d'un antiseptique dilué sur des levures) que cette loi d'action de masse ne pouvait suffire à tout expliquer, et il écrit ceci : « Mais au lieu de conclure que la destruction de ces bactéries se comporte comme une loi de vitesse de réaction chimique, où les bactéries constitueraient l'un des réactifs et l'antiseptique l'autre, les expériences sur les rayons X conduisent à une autre hypothèse : tout se passe comme si la loi expoentielle traduisait simplement le fait que l'on fait agir une dosse *massive* (1) sur un matériel biologique incapable de réaction contre l'agent traumatisant; on pourrait dire presque, incapable de développer une réaction de défense susceptible de diminuer la sensibilité de l'individu à cet agent ».

C'est là une hypothèse extrêmement intéressante mais qui exige quelques précautions pour qu'on puisse l'adapter à notre cas particulier.

Il ne saurait être question de parler ici de dose massive, car B. Lange a montré que lors de l'infection tuberculeuse chez l'homme il ne pénétrait toujours qu'un très petit nombre de bacilles dans l'organisme. Mais par dose massive on peut très bien entendre doses répétées. Or on admettra sans difficulté que

(1) Souligné par l'auteur.

les sujets étudiés par Mac PHEDRAN et OPIE et qui sont en contact avec des tuberculeux bacillifères avérés, ont des chances de réinfection très élevées, ce qui revient à dire que les réinfections seront très fréquentes.

Ceci posé, il n'est pas possible de dire que chez ces sujets les réactions de défense ont été absolument étouffées en raison de l'intensité du pouvoir infectant auquel ces sujets sont exposés; en effet, on constate chez eux encore une certaine variété dans l'intensité des réactions tuberculiniques; il existe des réactions faibles ne se manifestant qu'avec 1 mgm. de tuberculine.

Mais le fait important c'est que tous les sujets de la collectivité sont capables de se sensibiliser en raison des circonstances exceptionnelles dans lesquelles ils se trouvent placés; leurs réactions de défense se manifestent sans aucun doute, mais elles sont insuffisantes pour faire face victorieusement à l'action intense du pouvoir contaminant; elles sont forcées. En somme, ces réactions de défense ont été incapables de protéger les sujets de l'action sensibilisante du bacille tuberculeux.

Mais il ne faut pas seulement envisager les réactions de défense individuelles, qui sont le fait de l'organisme. Nous devons également tenir compte des réactions de défense de la collectivité, qui ne sont pas autre chose que les mesures de protection sociale. Or, dans ce cas particulier nous savons qu'elles sont certainement inexistantes puisqu'il ne s'agit que de sujets qui sont en contact avec des tuberculeux bacillifères.

Nous pouvons donc maintenant donner à l'hypothèse de REBOUL une forme mieux adaptée à notre problème et dire « que tout se passe comme si la loi exponentielle traduisait l'action d'un pouvoir infectant très intense sur une population chez laquelle les réactions de défense individuelles sont restées sans effet et qui ne jouit d'aucune protection d'ordre social ».

Mais ceci n'est vrai que pour la collectivité analysée par Mac PHEDRAN et OPIE. Dans toutes les autres statistiques américaines nous avons vu apparaître nettement l'influence des réactions de défense individuelles.

Mais existe-t-il une influence d'ordre social quelconque ? Nous avons montré que, même dans la statistique d'ARONSON, il est difficile d'admettre que l'existence de l'asymptote soit dûe, même en partie, à l'action d'un facteur géographique ou social. Cependant cela ne veut pas dire que l'influence de ce facteur n'apparaisse pas d'une façon ou d'une autre; cela signifie simplement que l'action de ce facteur n'est pas systématique. Or, les conditions de vie étant en moyenne les mêmes pour tous les adultes, la protection sociale — si elle existe — ne pourrait donc se manifester que dans l'enfance; mais précédemment nous avons envisagé cette éventualité et nous avons alors montré que dans ce cas les sujets étaient soumis à une action croissante de la part du pouvoir infectant et que le phénomène de la sensibilisation intéressait une fraction sans cesse croissante de la population. La proportion des sujets incapables de se sensibiliser n'est plus constante et la fonction qui traduit ce phénomène est totalement différente de celles que nous avons vues.

Il semble donc que nous puissions dire que la loi exponentielle complexe représentée par la fonction $y = q\,(1 - e^{-at})$ traduit le fait que la collectivité envisagée est soumise à un pouvoir infectant suffisamment faible pour que les réactions de défense individuelles manifestent leur action, mais que cette collectivité est sans protection sociale.

L'hypothèse de REBOUL ainsi modifiée confère donc à nos statistiques une signification dont l'intérêt est évident puisqu'elle nous permet de juger l'efficacité de la lutte anti-tuberculeuse.

Elle est absolument valable pour les statistiques parisiennes; en effet, ainsi que nous l'avons montré, dans ce cas particulier, la variation de la proportion des sujets sensibles à la tuberculine obéit également à la fonction $y = q\,(1 - e^{-at})$.

Chapitre II

DECROISSANCE DE LA CARACTERISTIQUE TUBERCULINIQUE DESTIN DE LA TUBERCULOSE

Depuis quelques années l'attention des chercheurs a été attirée par la décroissance de l'index tuberculinique. Il va de soi que ce fait n'a de signification que si l'on compare les résultats obtenus avec la même méthode de tuberculination, dans le même milieu, à quelques années d'intervalle.

A notre connaissance cette décroissance fut signalée pour la première fois par Chadwick et Zachs.

Ces auteurs, en 1926, comparant leurs résultats avec ceux qu'Armstrong avait obtenus en 1917, constatèrent une nette diminution de la proportion des réactions positives chez les écoliers de Framingham (Mass. U. S. A.).

Les chiffres obtenus chez les écoliers de Trondjem (Norvège) en 1914 par Arfinsen et en 1930 par Ustvedt accusent la même tendance.

Cette décroissance de l'index tuberculinique se manifeste également en France. C'est ce qui apparaît nettement si l'on compare certaines statistiques hospitalières établies dans le même établissement :

— Aux Enfants-Malades (Mlle Mioche) pour l'époque comprise entre 1914-1918, la valeur de la caractéristique tuberculinique, est égale à 14 % alors que pour la période s'étendant de 1921 à 1935 (Nobécourt et Briskas) cette valeur est égale à 8,5 % ;

— Aux Enfants-Malades (Mlle Mioche), pour l'époque comenviron elle passe de 6,4 % (1933-1935) à 4,9 % (1942-1944).

Ce sont des différences qui ne sont peut être pas considérables mais qui sont cependant sensibles.

Mais ces quelques résultats dispersés sont insuffisants pour nous permettre de nous rendre compte selon quelle loi se fait cette décroissance — cela dans l'hypothèse où il y en aurait une. C'est pourquoi nous avons essayé de comparer toutes les statistiques hospitalières que nous avons vues et d'étudier non pas la décroissance de l'index tuberculinique mais, ce qui revient au même, la décroissance de la caractéristique tuberculinique.

Une telle comparaison est-elle justifiée ? On peut penser que les enfants que l'on rencontre à l'hôpital constituent un milieu bien homogène que l'on a accoutumé de nommer le « milieu hospitalier », car on peut admettre que les conditions de vie sont les mêmes dans tous les hôpitaux. En fait nous ne pensons pas que cette façon de voir puisse être conforme à la réalité. Nous avons en effet constaté en recherchant soigneusement les conditions dans lesquelles nos statistiques avaient été établies, que le plus souvent les enfants étaient éprouvés par la tuberculine dès leur admission à l'hôpital. Nous ne pensons donc pas que l'apparition de leur sensibilité tuberculinique soit conditionnée par leur séjour dans ces établissements. Nous sommes donc amené à envisager non pas le milieu dit hospitalier mais bien le milieu auquel appartiennent normalement ces enfants. Sachant d'une part que les enfants rencontrés à l'hôpital appartiennent généralement aux classes sociales dont le standard de

Années	Valeur de a
1911	0,19
1916	0,14
1925	0,11
1928	0,085
	0,064
1934	0,089
	0,069
1943	0,049

Tableau IX. — Valeurs de la caractéristique tuberculinique (1911-1943).

vie est le moins élevé et d'autre part que chaque hôpital est affecté à un certain nombre de quartiers parisiens, nous est-il

possible de considérer que le standard de vie de ces classes est comparable d'un secteur hospitalier à l'autre ? Nous pensons qu'une telle opinion serait excessive. Mais toutefois nous pouvons admettre, sans difficulté semble-t-il, que le niveau culturel et le comportement familial (surtout en ce qui concerne l'hygiène) le sont. Or, ces deux éléments nous paraissant jouer un rôle primordial dans la contamination tuberculeuse, nous pensons que la comparaison que nous entreprenons n'est pas illogique, tout autres choses étant égales d'ailleurs. Il ne faut vraisemblablement pas considérer que les résultats auront une signification absolue, mais il semble du moins qu'ils sont susceptibles de nous fournir une indication intéressante. Nous donnons dans le tableau 9 les valeurs de la caractéristique tuberculinique pour ces trente dernières années. Les dates que nous indiquons en regard de chaque valeur sont des dates moyennes; par exemple le travail de Mlle Mioche envisageant les années 1914-1918, nous considérons que la valeur de a représente la caractéristique pour 1916. Nous avons joint à ces résultats celui que nous indique la statistique de Lesné. Nous avons déjà parlé de ce travail et indiqué les réserves qu'il impose. Nous ne l'avions d'ailleurs conservé que pour avoir une valeur de la caractéristique pour la période qui se situe aux environs de 1925. Les trois valeurs que nous indiquons pour 1934 résultent des deux statistiques de Lereboullet-Gavois et Pasquier prises séparément, puis combinées comme nous l'avons indiqué précédemment. Enfin la valeur que nous indiquons pour l'année 1911 a été calculée en partant de la statistique de Calmette, Grysez et Letulle (1) faite chez des enfants de la ville de Lille. Cette

(1) Les auteurs donnent les chiffres suivants; de 0 à 1 an, sur 273 sujets ils ont observés 8,7 % de C. R. +, de 1 à 2 ans, sur 145, 22,1 % de C. R. +, de 2 à 5 ans sur 206, 53,8 %, de 5 à 15 ans sur 366, 81,4 % et enfin sur des sujets de 15 ans et plus, au nombre de 236, ils en ont observé 87,7 %. En raison du petit nombre de valeurs expérimentales que nous possédons, nous avons dû, pour déterminer la caractéristique tuberculinique, employer une méthode différente de celle que nous avons utilisée jusqu'à présent, et qu'il n'y a pas lieu de développer ici.

statistique est-elle comparable aux nôtres, c'est ce que nous n'oserions affirmer. Mais nous avons donné la valeur de cette caractéristique à titre de renseignement.

La simple lecture de ce tableau nous montre bien la décroissance de la caractéristique tuberculinique depuis 1911. Mais nous devons avouer que notre tentative d'établir la loi de cette décroissance a abouti à un échec. En effet, si les logarithmes de a se distribuent bien selon une droite, il en est de même pour les racines carrées, ce qui conduit à des courbes tout à fait différentes, puisque dans le premier cas la décroissance se ferait selon une exponentielle et dans le second suivant une parabole, ou du moins une des branches d'une parabole. Il y a ambiguité. Pour établir le graphique n° 15 nous avons opté pour la fonction exponentielle; elle s'écrirait : $a = A\, e^{-kt}$; dans cette fonction k et A sont des coefficients faciles à calculer mais dont la signification demeure inconnue. Mais il faut bien insister sur le fait que ce choix d'une fonction exponentielle pour représenter

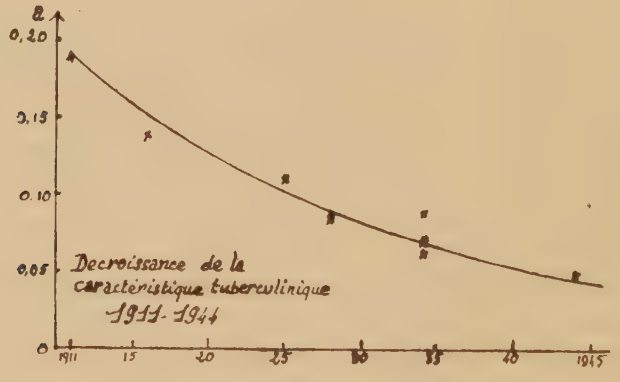


Figure 15

la décroissance de a ne possède à nos yeux aucune signification particulière; il n'y a pour l'expliquer que des raisons d'ordre sentimental si l'on peut dire.

Si nous pouvons affirmer que a décroît nous sommes donc incapable de dire à quelle loi obéit cette décroissance. Nous pouvons dire, tout au plus, que depuis 1911, première année

pour laquelle nous avons un renseignement, la chute après avoir été relativement rapide, semble se ralentir progressivement.

La courbe que nous avons dessinée n'est qu'une courbe d'interpolation dont la seule raison d'être est de nous permettre non pas de connaître a avec exactitude, mais de nous faire une idée de son ordre de grandeur pour les années où nous ne possédons pas de statistiques. Elle ne fait qu'indiquer, d'une façon très approximative d'ailleurs, l'allure générale du phénomène.

Il faut encore remarquer, si l'on tient compte de ce que nous avons expliqué dans la seconde partie de ce travail, que cette décroissance implique l'affaiblissement progressif du pouvoir infectant dans les populations considérées. Mais cette décroissance du pouvoir infectant s'est certainement accomplie plus rapidement que ne l'indique la courbe qui représente la décroissance de la caractéristique tuberculinique. Nous avons montré, en effet, d'une part que le pouvoir infectant était toujours supérieur à la caractéristique tuberculinique, et d'autre part que la différence entre le pouvoir contaminant et la caractéristique tuberculinique était d'autant plus accentuée que ce pouvoir était plus grande (chapitre IV, deuxième partie). En conséquence la courbe représentant la décroissance du pouvoir contaminant serait située au-dessus de la courbe de décroissance de a; d'abord relativement très éloignée elle tendrait ensuite à s'en rapprocher progressivement. Nous sommes évidemment incapable de tracer cette courbe. Nous ne pouvons qu'en indiquer l'allure relative par rapport à celle de l'index tuberculinique.

Cette décroissance du pouvoir infectant traduit la régression de la maladie tuberculeuse. Or, nous avons vu que si l'hypothèse avancée par REBOUL était exacte, la loi exponentielle, qui préside au déroulement du phénomène de la sensibilisation tuberculinique, traduit le fait que les populations demeurent sens protection ou tout au moins que les diverses mesures de protection demeurent sans action sur elles. Le phénomène de la sensibilisation n'est donc faussé par aucune influence extérieure. Par conséquent la décroissance de la caractéristique tuberculinique, et du même coup celle du pouvoir infectant est

une décroissance qui ne peut s'expliquer que par des circonstances naturelles; il faut d'ailleurs remarquer que ce phénomène s'est manifesté bien avant le début de la lutte anti-tuberculeuse, ce qui confirme ce que nous venons de dire.

Cette constatation semble donc nous autoriser à affirmer que la tuberculose est une maladie en voie de disparition. Pour reprendre l'expression de Charles NICOLLE, c'est une maladie qui meurt.

CONCLUSIONS

Parmi les populations enfantines examinées dans les hôpitaux parisiens depuis 1914, la décroissance de la proportion des sujets non sensibles à la tuberculine semble, en première approximation, obéir à la loi exponentielle simple. Ce fait implique que le phénomène de la sensibilisation serait entièrement soumis au hasard, et que les chances individuelles de sensibilisation sont les mêmes pour tous les sujets.

Mais l'analyse de nombreuses observations fait apparaître comme très paradoxale l'existence de cette loi exponentielle. Elle ne tient aucun compte des aptitudes réactionnelles individuelles qui semblent cependant jouer un rôle primordial dans le déterminisme des réactions tuberculiniques. Il est ainsi peu vraisemblable que les chances individuelles de sensibilisation soient les mêmes pour tous. La théorie, confirmée par l'étude de quelques statistiques américaines, nous montre qu'en fait, le phénomène de la sensibilisation est soumis à une loi plus complexe que celle que nous avons établie.

Il résulte de ces faits, que le dépistage de la contamination tuberculeuse au moyen des épreuves tuberculiniques, est entaché de deux erreurs, dont la plus sérieuse est dûe à ce qu'une certaine proportion de sujets, constante d'une catégorie d'âge à l'autre, échappe systématiquement à nos investigations; il s'agit de sujets qui sont réellement contaminés mais qui, en raison d'une aptitude réactionnelle particulière ont perdu leur sensibilité à la tuberculine ou ont été incapables de l'acquérir.

Cette erreur est d'autant plus forte que la technique de tuberculination est moins énergique; pour une technique donnée, elle s'accroît lorsque le pouvoir important du milieu s'affai-

blit; elle s'accroît également lorsque l'aptitude réactionnelle de la collectivité devient moins forte. Elle est donc fonction de la technique de tuberculination, du pouvoir infectant et de l'aptitude réactionnelle moyenne de la collectivité. Il résulte de ce fait que, si nos méthodes de dépistage peuvent être améliorées, elles ne sont pas cependant indéfiniment perfectibles.

Le fait que la proportion des sujets qui échappent systématiquement à nos investigations soit, pour une technique de tuberculination donnée, à la fois fonction du pouvoir infectant et de l'aptitude réactionnelle, ne peut s'expliquer qu'en invoquant la pluralité et l'efficacité des infections au cours de l'existence.

La loi exponentielle que nous avons établie en dernière analyse s'applique également aux statistiques parisiennes. Ce fait nous avait primitivement échappé parce que ces statistiques n'englobent que des sujets trop jeunes; il eût fallu examiner des sujets âgés de zéro à cinquante ans au moins.

Le phénomène de sensibilisation peut être défini au moyen de deux caractéristiques :

— *La caractéristique tuberculinique*, qui représente la vitesse de sensibilisation de la collectivité; elle représente également, mais avec une certaine erreur par défaut, tout aussi bien la probabilité individuelle de contamination au cours de l'unité de temps, le taux annuel de contamination ou encore le pouvoir infectant d'un milieu donné.

— *La caractéristique d'inertie réactionnelle* qui représente la proportion des sujets qui bien que contaminés sont insensibles à la tuberculine, soit qu'ils aient perdu leur sensibilité, soit qu'ils soient incapables de l'acquérir. Il se peut qu'elle dépende d'un facteur racial.

Lorsque la caractéristique d'inertie réactionnelle possède une valeur nulle ou négligeable, on peut considérer que l'on est en présence de collectivités soumises à un pouvoir infectant intense, et chez lesquels les réactions de défense individuelle sont restées sans effet et qui ne jouissent d'aucune protection sociale.

Lorsque la caractéristique d'inertie réactionnelle possède une valeur non négligeable, on est en présence de collectivités soumises à un pouvoir infectant suffisamment faible pour que les réactions de défense individuelles manifestent leur action, mais qui sont elles aussi sans protection sociale.

Ces faits semblent nous autoriser à dire que la décroissance constante de la caractéristique tuberculinique que l'on observe depuis 1911 est un phénomène naturel et que dans ces conditions, la maladie tuberculeuse est une maladie qui meurt.

Enfin, nous ne voulons pas terminer sans insister sur l'intérêt que présentent les statistiques exécutées sur des collectivités étendues (type des statistiques américaines), et sur la nécessité d'utiliser l'intradermo-réaction de MANTOUX, de préférence à la cuti-réaction de Von PIRQUET.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BERNARD

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie est divisée en deux parties :

— La première ne comporte que des travaux concernant les réations tuberculiniques ;

— La seconde partie donne quelques références se rapportant à des ouvrages spéciaux traitant des questions mathématiques et statistiques et qu'il peut être utile de consulter.

PREMIERE PARTIE

AMEUILLE. — Réinfections exogènes dans la tuberculose. (*Revue de la Tuberculose*, 1939-1940, p. 1370).

AMEUILLE et CANETTI. — Extinction des réactions tuberculiniques. (*Bulletin Médical*, 16 décembre 1939, n° 50).

AMEUILLE et DUBOIS (Mme)-VERLIÈRE. — Sur la contagiosité de la tuberculose. (*Bulletin Médical*, 18 février 1939, n° 7, p. 122).

AMEUILLE, SAENZ et CANETTI. — Les réinfections tuberculeuses abortives du poumon. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 avril 1938).

— Tuberculose abortive et réinfection tuberculeuse. (*Presse Médicale*, 11 juin 1940). (Voir RIST, *Presse Médicale*, 17 septembre 1940).

ARNOULD. — Contagion tuberculeuse et produits d'expectoration. (*Presse Médicale*, 30 octobre 1942, n° 44, p. 613).

— Les doses bacillaires dans la contagion aérogène de la tuberculose du poumon. (*Presse Médicale* du 19 juin 1943, n° 23, p. 324).

— La signification des réactions cutanées à la tuberculine. (*Presse Médicale*, n° 6, du 18 mars 1944).

Aronson. — I. — Incidence de l'infection tuberculeuse dans quelques communautées rurales du sud des Etats-Unis. (*Am. Journ. Hyg.*, 1931, XIV, p. 374).

— II.— Further studies on the incidence of tuberculosis infection. (*The Am. Rev. Tub.*, XXVIII, 1933, p. 617).

Batigne. — Cuti-réactions à la tuberculine chez l'enfant. (*Thèse*, Paris, 1908).

Bergeron, Bucquoy et Beust. — Les éclipses des réactions cutanées à la tuberculine chez l'enfant. (*Presse Médicale* du 5 septembre 1942. n° 42).

Bezançon, Boulenger et Maclouf. — L'index tuberculinique dans la région parisienne. Son état actuel ; ses rapports avec la mortalité tuberculeuse. (*Bulletin Académie Méd.*, 1944, 128, p. 331).

Bezançon, Braun, Frey-Ragu et Paul (Ch.). — La contagion tuberculeuse chez les enfants dans le milieu familial. (*Bul. Ac. Méd.*, 20 juillet 1937).

Bezançon, Braun, Frey-Ragu, Paul (Ch.) et Arribehaute. — Le nourrisson après contact tuberculeux.. (*Bull. Ac. Méd.*, 20 juillet 1937).

Bezançon, Braun, Frey-Ragu, Paul (Ch.) et Raymond. — La signification de cuti-réactions nulles à la tuberculine et des virages tardifs. (*Bull. Acad. de Méd.*, 20 juillet 1937).

Bezançon, Génévrier et Maclouf. — Virages retardés des réactions tuberculiniques. (*Presse Méd.*, n° 33, 4 septembre 1933).

Bezançon et Philibert. — Allergie tuberculinique et problèmes du terrain dans la tuberculose. (*Revue de pathologie comparée*, 20 janv. 1924).

Boquet et Bretey. — Développement et évolution de la sensibilité à la tuberculine chez le cobaye. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 52, 1934, p. 252).

Boulenger et Moine. — Considérations sur la mortalité par la tuberculose en France durant l'année 1943. (*Recueil des travaux de l'Inst. Nat. d'Hyg.*, t. II, vol. 1, Masson et Cie, éditeurs).

Breton. — Réactions de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch. (*Bull. Méd.*, 16 décembre 1939, n° 50, p. 835).

Brodin et Fourestier. — Allergie tuberculinique chez le vieillard. (*Presse Méd.*, 10, IV, 1943, n° 14, p. 179).

Calmette cité par Haudiroy. — (*Presse Médicale*, n° 2, 13 janvier 1945).

Calmette, Grysez et Letulle. — Fréquence relative de l'infection bacillaire et de la tuberculose aux différents âges de la vie. (*Presse Méd.*, 9 août 1911).

Canetti. — (*Thèse*, Paris, 1939).

— L'allergie tuberculeuse chez l'homme. (1946, Flammarion édit.).

Canetti et Lacaze. — Données nouvelles sur l'évolution et la signification de l'allergie tuberculinique. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1940).

— Evolution à longue échéance de la sensibilité tuberculinique humaine. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 novembre 1940, p. 603).

Cayla et Macloufe. — Sensibilité comparée des épreuves de Mantoux et de Pirquet dans les recherches de l'allergie cutanée chez les écoliers. (*Paris Médical*, 10 août 1944 et *Revue de Path. Comparée*, 1945, pp. 141-144).

Chabaud (J.). — Une enquête sur le B. C. G. N. R. et le B. C. G. S. P. (*Revue de la Tuberculose*, 1942, t. VII, p. 169-171).

— Réactions tuberculiniques en apparence paradoxale. (*Rev. de la Tub.*, 1946, t. X, p. 44).

Chadwick et Zachs. — The incidence of tub. infection in school children. (*New England Jour. Med.*, 1929, CC., 332).

Combe cité dans la thèse de Miochie.

Congrès de Lisbonne. — (Analyse dans *Presse Méd.*, n° 81, 82 et 83, octobre 1937).

Coulaud. — La valeur des réactions tuberculiniques négatives. (*Rev. de la Tuber.*, 1936, p. 1185).

Coulaud-Lemanissier. — Réaction tub. négative chez des sujets infectés par le bacille tuberculeux. (*Rev. de la Tuberculose*, 1939, p. 806).

Courcoux-Bidermann et Alibert. — La primo-infection tuberculeuse chez les étudiants et les infirmières. (Société d'Etudes Scient. sur la Tuberculose). (*Rev. de la Tuber.*, mai 1934).

Courcoux-Boulenger et Macloufe. — Le phénomène de Baldwin-Gardner-Willis chez l'adolescent et le jeune adulte. (*Paris Méd.*, 30 décembre 1943, n° 52, p. 337).

Crimm et Short. — Tuberculin anergy in cases with pulmonary calcifications. (*Am. Rev. Tuberc.*, 1938, t. XXXIX, pp. 64-69).

DAHLSTROM. — The instability of the tuberculin reaction. (*Ann. Rev. of Tub.*, 1940, t. 42).

DEBÉNÉDETTI. — La cuti-réaction à la tuberculine dans un régiment d'infanterie. (*Rev. de la Tub.*, 1939-1940, p. 171).

DEBÉNÉDETTI, TRESSARIEUX et BALGAIRIES. — Cuti-réactions tuberculiniques et états radiologiques. (*Rev. de la Tub.*, 1936, p. 1098).

DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE. — La période ante-allergique de la tuberculose. Nouvelles recherches expérimentales et cliniques. (*Ann. Méd.* 1921, t. IX, pp. 454-462).

FOLLEY et PARROT. — Cuti-réaction et I. D. R. à la tuberculine chez les vaccinés par le B. C. G. et les non-vaccinés. (*Ac. de Médecine*, 1er juin 1937).

FOUCAUD. — Valeur de la cuti-réaction en milieu tuberculeux. (*Presse Méd.*, 4 janvier 1939, n° 1).

GADRAT. — Fréquence et modalités de la primo-infection tuberculeuse chez les élèves infirmières. (*Presse Méd.*, 17 mars 1945, n° 11, p. 142) (et aussi : *Soc. de Méd. de Chir. et de Pharm. de Toulouse*, décembre 1944).

HAUDUROY. — Tuberculines et réactions tuberculiniques. (*Presse Méd.*, n° 2, 13 janvier 1945).

HELSTED cité par MADSEN-HOLM et JENSEN.

IMBERT-DESBIEZ et JACQUIS. — Sur les variations de l'allergie à la tuberculine. Allergie à éclipse. (*Lyon Méd.*, 1939, t. CLXIII, pp. 121-131).

KELLER et KAMPMEIER. — Tuberculin Survey. Observations on medical students and under-graduate nurses at Vanderbilt University. (*Am. Rev. Tuberc.*, 1939, t. XXXIX, pp. 657-665).

KERESZTURI-ROSENBERG et PARK. — Tuberculin allergy produced by parenteral B. C. G. vaccination. (*Am. Rev. Tuberc.*, 1937, t. XXXVI, pp. 90-99).

LAFITTE (A.). — Dépistage de la primo-infection tuberculeuse latente dans les collectivités. (*Bull et Rev. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1944, t. 60, p. 78-80).

LANGE (B.). — Epidemiologie der Tuberkulose. (*Zentralbl. f. Bakt., Orig.*, 1932-1933, t. CXXVII, pp. 25-49).

LELONG et MACLOUF. — Index tuberculinique actuel chez l'enfant parisien. Statistique sur 12.530 sujets. (*Presse Méd.*, 23 juin 1945, n° 25).

LEMAIRE. — Recherches sur la cuti-réaction à la tuberculine chez les enfants. (*Thèse*, Paris, 1909).

LEREBOULLET-GAVOIS-PASQUIER. — L'âge de la primo-infection chez l'enfant parisien. (*Rev. de la Tuber.*, janvier 1936).

LETULLE. — (*Thèse*, Paris, 1912).

LJUNG. — Uber das Verschwinden der positiven Tuberkulinreaktion. *Beitr. z. Klin. u. Tuberk.*, 1941, t. XCVII, pp. 196-202).

LONG (E.-R.). — The tuberculin Test, its value and limitation. (*Am. Rev. of Tuberc.*, 1939, pp. 607-620).

LONG. — The rise and fall of tuberculosis in certain American peoples. (*Puerto-Rico J. Publ. Health and Trop. Med.*, 1935, t. X, pp. 270-307).

MACLOUF. — Variations des réactions cutanées à la tuberculine. (*Thèse*, Paris, 1941).

MAC PHEDRAN et OPIE. — Spread of tuberculosis in families. (*Am. Journal of Hyg.*, t. XXII, 1935, p. 643).

MADSEN-HOLM-JENSEN. — Etude de l'épidémiologie tuberculeuse au Danemark. (*Act. Tub. Sancd.*, supp., VI, 1942).

MALTHÈTE et MOINE. — Dépistage et déclin de la tuberculose-maladie. (*Presse Méd.*, 4-7 juin 1941, n° 48-49, p. 600).

MALTHÈTE. — Nocivité tuberculeuse pulmonaire et index tuberculinique. (*Bull. Méd.*, 1946, n° 4, p. 41).

MIOCHE. — Etude de la cuti-réaction à la tuberculine dans l'enfance. (*Thèse*, Paris, 1919).

MOINE. — Considérations sur la mortalité par tuberculose dans divers pays de 1900 à 1936. (*Recueil des Travaux de l'Institut National d'Hygiène*, t. II, vol. 1, Masson et Cie, éditeurs).

MOLLARD (H.). — Notions récentes sur les épreuves tuberculiniques. (*Journal de Médecine et Chirurgie Pratiques*, 10 mai 1936).

MYERS. — Tuberculous infection in chilhood. (*Am. Rev. of Tub.*, 1930, XXI, p. 479).

NELSON-MITCHELL et BROWN. — The intracutaneous tuberculin reaction associated with calcified intrathoracic lesions. (*Am. Rev. of Tuber.*, 1938, p. 311).

NOBÉCOURT. — Cuti-réactions positives à la tuberculine et tuberculose chez les enfants vaccinés préventivement par injection de B. C. G. pendant les dix premiers jours de la vie. (*Péd. Pratique*, 25 septembre 1938).

— Les cuti-réactions à la tuberculine chez les enfants de la naissance à quinze ans. (*Gazette des Hôpitaux*, 6 mai 1936, 10 juin 1936, 25 novembre 1936).

NOBÉCOURT et BRISKAS. — Les cuti-réactions à la tuberculine chez les enfants de la naissance à quinze ans. (*Presse Méd.*, 15 avril 1936, 6 juin 1936, 22 juillet 1936, 19 septembre 1936).

OPIE-MAC PHEDRAN et PUTNAM. — The fate of persons in contact with tuberculosis : the exogenous infection of children and of adults. (*Am. Journal of Hygiene*, 1932, t. II, 1935, pp. 644-682).

PAISSEAU-VALTIS et el KAYEM. — Sur certaines anomalies des réactions tuberculiniques. (*Presse Méd.*, 12 février 1938, n° 13, p. 225).

PAISSEAU-VALTIS et VAN DEINSE. — Sur des cas rares d'infidélité de l'allergie dermique à la tuberculine chez les enfants tuberculeux. (*Presse Méd.*, 25 février 1939, n° 16, p. 307).

PARETZKY (M.). — The disappearance of specific skin hypersensitiveness in tuberculosis. (*Am. Rev. of Tuber.*, 1936, t. XXXIV, p. 370).

PASQUIER. — (*Thèse*, Paris, 1935).

PAUL (Ch.). — Etude d'un groupe familial d'enfants en milieu tuberculeux. (*Thèse*, Paris, 1936).

PISSAVY (A.). — Les surinfections dans l'étiologie de la tuberculose en milieu hospitalier. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, pp. 518-519).

POPPER et AUBERT. — Tuberculino-réaction et calcifications pulmonaires. (*Rev. Tuber.*, 1936, t. 2, pp. 460-463).

RAYMOND. — Cuti-réaction à la tuberculine chez les individus en contact. (*Thèse*, Paris, 1937).

RIST (E.). — Primo-infection tuberculeuse et réinfections exogènes. (*Presse Méd.*, 17 septembre 1940, n° 70, p. 723).

(Réponse à l'article d'Ameuille, Saenz et Canetti, *Presse Méd.*, 11 juin 1940).

— Réaction locale sous-cutanée à la tuberculine. (*Presse Méd.*, 23-26 avril 1941, n° 35 et 36, p. 425).

— Contrôle phtisiologique des externes et internes des hôpitaux de Paris. (*Ac. de Méd.*, 15 février 1944 — *Soc. Méd. Hôp.*, 3 mars 1944 — *Ac. de Méd.*, 14 mars 1944).

Rist et Tuchila. — Contribution à l'étude de la cuti-réaction chez le jeune adulte français. (*Rev. Tub.*, juillet 1937).

Ristelthueber. — Recherches sur l'évolution à longue échéance de la sensibilité tuberculinique. (*Thèse*, Paris, 1941).

Rolland (J.). — A propos de la signification et de la valeur des cuti-réactions négatives. (*Rev. de la Tuberc.*, 1939-1940, p. 1399).

Saenz. — Les notions de stérilisation des lésions tuberculeuses et d'extinction de la sensibilité tuberculinique récemment étudiées chez l'homme. (*Presse Méd.*, n° 93-94, 27-30 novembre 1940 et *Rev. Tuber.*, 1939-1940, n° 11-12, p. 1383).

Samitca. — Contribution à l'étude de la cuti-réaction à la tuberculine. (*Thèse* Paris, 1927).

Scheel. — Les causes de la régression de la tuberculose. (*Acta Méd. Scand.*, 1931, t. XXVII, p. 276).

Selter (H.). — Ein Versuch zur Tuberkuloseschutzimpfung des Menschen. (*Deutsche Med. Wchnschr.*, 1925, t. 2, pp. 1181-1184).

Stiassnie. — Sur la fréquence variable selon le milieu des cuti-réactions positives. (*Rev. de la Tuber.*, n° 8, octobre 1934, p. 821).

Tissot (Franck). — La primo-infection tuberculeuse. — Dépistage et traitement. (Masson et Cie, éditeurs, 1942).

Troisier et Bariéty. — Sur la primo-infection tuberculeuse. (*Paris Méd.*, 1934 et *Ann. de Méd.*, 36, 1934, I, p. 24-56 et II, pp. 115-141).

Troisier-Bariéty et Nico. — 1°) (*Ac. de Méd.*, juillet 1935).

— 2°) Une statistique de réaction à la tuberculine chez des infirmières de Paris. — Cuti négatives. (*Ac. Méd.*, 1937).

— 3°) Statistiques dans l'armée. (*Ac. Méd.*, VII, 1935).

Troisier-Bariéty et Sifferlen. — Vaccination anti-tuberculeuse par voie

aérogène. — Durée respective de l'allergie et de l'immunité. (*Presse Méd.*, 30 juin 1945, n° 26).

Troisier-Cayla et Maclouf. — Extinction de la sensibilité cutanée à la tuberculine. (*Presse Médicale*, 8 sept. 1945, n° 36, p. 477).

Troisier-Poix et Bour (H.). — Le dépistage radiologique de la tuberculose pulmonaire dans les collectivités. (*Presse Médicale*, 13 février 1943, n° 6, p. 61).

Troisier-Sifferlen et Maclouf. — Anergie tuberculinique sénile et phénomène de Baldwin-Gardner-Willis. (*Presse Méd.*, 3 octobre 1942, n° 44, p. 609).

Ustvedt. — Etudes des réactions obtenues avec la tuberculine. (*Revue de la Tuberculose*, février 1932).

Viethen (A.). — Beobachtungen über das Verhalten der Tuberkulinempfindlichkeit bei gefährdeten und nicht gefährdeten tuberkulösen Kindern. (*Beitr. z. Klin. d. Tuber.*, 1934, t. LXXXV, pp. 50-56).

Vitry. — La cuti-réaction chez les enfants envoyés en placement familial. (*Rev. de la Tuberculose*, 1941, p. 348).

— La cuti-réaction à l'âge scolaire. (*Rev. de Phtisiologie Médico-Sociale*, 1926, t. VII, p. 253).

Webb et Williams. — Immunity in Tuberculosis. Its production in monkeys and children. (*J. A. M. A.*, 1911, t. LVII, pp. 1431-1434).

Weill-Hallé (B.) et Saye (L.). — L'apparition de l'allergie tuberculinique après la vaccination par le B. C. G. par voie parentérale. (*Ac. de Médecine*, 5 octobre 1937).

Wells et Smith. — Epidemiologie de la tuberculose à la Jamaïque. (*Am. Rev. of Tuber.*, 1936, t. XXXIV, p. 43).

— Intensité des réactions tuberculiniques et fréquence des lésions tuberculeuses radiologiquement décelables. (*Am. Rev. of Tuber.*, 1936, t. XXXIV, p. 435).

Wolff (Georg). — Tuberculosis mortality as index of Hygien Control. (*Am. Rev. of Tuber.*, 1936, t. XXXIV, p. 734).

DEUXIEME PARTIE

BRILLOUIN (L.). — Mathématiques. (Collection du P. C. B., Masson, édit.).

COLLINS. — (*U. S. Public Health Reports*, 1929, t. XXXXIV, n° 14).

DIVISIA (F.). — A propos d'une étude statistique de contamination tuberculeuse. (*Rev. Internationale de l'Institut de Statistique*, 1940, 3/4).

HUBER (Michel). — Eléments de technique statistiques. (Hermann et Cie, éditeurs, 1943).

MONCETZ (de). — Initiation aux méthodes de la statistique. (S. E. F. I., édit., 1945).

MUENCH. — Derivation of rates from summation data by the catalytic curves. (*Journ. Am. Stat. Ass.*, 1934, t. XXIX, p. 25).

REBOUL (J.-A.). — Nouvelles expériences sur l'action des Rayons X sur les levures. (*C. R. Ac. des Sciences*, 18 septembre 1942, t. II, p. 261).

— Action des antiseptiques sur les levures. (*Recueil des Travaux de l'Institut Nat. d'Hygiène*, t. II, vol. I, p. 308).

REBOUL (G. et J.-A.). — Sciences expérimentales et probabilités. (Imp. de la Charité, Montpellier, 1942).

TABLE DES MATIERES

PAGES

AVANT-PROPOS. 11

PREMIERE PARTIE

ETUDE MATHEMATIQUE 17

CHAPITRE I. — Choix des données expérimentales 19

CHAPITRE II. — Mise en ordre logique des données expérimentales 22

CHAPITRE III. — Critique des résultats 30

CHAPITRE IV. — Signification des résultats 33

DEUXIEME PARTIE

CONTAMINATION TUBERCULEUSE ET SENSIBILITE TUBERCULINIQUE. 37

CHAPITRE I. — Les défaillances de dépistage de la contamination tuberculeuse. La sensibilisation n'est pas entièrement soumise au hasard. . 39

CHAPITRE II. — Comparaison de la courbe contamination (théorique) et de la courbe de sensibilisation (expérimentale). Equations possibles de la courbe de sensibilisation 56

CHAPITRE III. — Etude des statistiques Américaines 64

CHAPITRE IV. — Les statistiques Américaines (suite). Etude des coefficients. Sensibilisation et réinfections. Considérations sur la valeur des méthodes de dépistage par les épreuves tuberculiniques 74

CHAPITRE V. — Les statistiques Parisiennes d'origine hospitalière. Equation vraie de la courbe de sensibilisation 81

CHAPITRE VI. — Examen des opinions Américaines. Taux et probabilité de contamination. Taux et probabilité de sensibilisation 86

CHAPITRE VII. — Les caractéristiques de la réactivité tuberculinique. Caractéristiques tuberculinique et caractéristique d'inertie réactionnelle. 92

TROISIEME PARTIE

INTERPRETATION DES RESULTATS ET DESTIN DE LA TUBERCULOSE. 97

CHAPITRE I. — Un essai d'interprétation des résultats 99

CHAPITRE II. — Décroissance de la caractéristique tuberculinique. Destin de la tuberculose 103

CONCLUSIONS 109

BIBLIOGRAPHIE. 113

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).